

2.

DAS AETHERISCHE SENFOEL.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

MIT GENEHMIGUNG DER MEDICINISCHEN FACULTAET

DER VEREINIGTEN

FRIEDRICHS-UNIVERSITAET HALLE-WITTENBERG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER MEDICIN UND CHIRURGIE

ZUGLEICH MIT DEN THESEN ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

AM 3. OCTOBER 1878 VORMITTAGS 11 UHR

REINHOLD HENZE

CAND. MED. AUS ZOEBERITZ.

OPPONENTEN:

P. BEECK, CAND. MED.

A. STRUBE, CAND. MED.

HALLE A. S.

GEBAUER-SCHWETSCHKE'SCHE BUCHDRUCKEREI.

1878.

Unter den Pflanzen, die ihres würzigen Geruches und scharfen, kräftigen Geschmacks halber schon von Alters her als heilsame Kräuter gewürdigt wurden, ist die in Europa und Indien im Juni und Juli auf Schutt, Aeckern und Wegen mit gelber Blume blühende 2 — 4 Fuss hohe einjährige Crucifere¹⁾ *Sinapis nigra* L., schwarzer Senf, diejenige, welche das giftigste aller ätherischen Oele, das *Oleum Sinapis aethereum* liefert. Dem Linné'schen Sexualsystem nach hat sie ihren Platz in der XV. Cl. 2. Ordn. (*Tetradynamia Siliquosa*)²⁾ und unterscheidet sich von der ebenfalls hierher gehörigen Art *Sinapis alba* L. = weisser Senf hauptsächlich durch ihre Grösse, den runden kahlen Stengel, die kurzgeschnäbelten, unbehaarten, zweischneidig vierkantigen, aufspringenden Schoten und die kleinen, fast kugeligen, nur 1 Mm. dicken, fein netzig-grubigen, aussen braunrostfarbenen, innen gelben Samen. Ausserdem existiren noch folgende hier weiter nicht in Betracht kommende Arten von Senf: 1) *Sinapis incana* L. = Grauer Senf; 2) *Sinapis arvensis* L. = Ackersenf; 3) *Sinapis orientalis* L. = Morgenländischer Senf³⁾; 4) *Sinapis juncea* Mayer (eine

¹⁾ Dr. August Garcke, Flora von Halle. I. Theil. Halle 1848.

²⁾ Dr. C. O. Harz, Vollständiges Wörterbuch zur Pharmacopoea germanica. Leipzig 1873.

³⁾ Moessler-Reichenbach, Handbuch der Gewächskunde. Altona 1833.

im südöstlichen Russland gebaute Crucifere, deren Samen das im Handel vorkommende Sarepta-Senfmehl liefert)¹⁾.

Der Name Sinapis scheint orientalischen Ursprungs²⁾ zu sein und findet sich in griechischen Schriftstellern als *νάπυ*, *σίναπυ*, *σίνηπυ*, *σίνηπι*, *σίναπι* (vergl. Theophr. VII, 1; Athen. I, 106; IX, 352; Eustath. ad II. XVI, p. 1078; Diosc. II. 184). In den modernen Sprachen heisst der schwarze Senf italienisch Senapa; französisch Moutarde noire, moutarde grande; englisch Mustard, common Mustard; holländisch Mostaart; schwedisch swart Senap; dänisch sort Sennop³⁾. Koch rechnet den schwarzen Senf unter die verwandte Gattung Brassica, woher die Pflanze auch den Namen Brassica nigra Koch führt. Dieser Name soll nach einigen vom keltischen bresic = Kohl abstammen; andere bringen ihn mit *βράζειν* = Kochen zusammen, also Kochkraut, Speisekraut²⁾. In der That werden die jungen Blätter des schwarzen und weissen Senfs noch heutzutage in vielen Gegenden z. B. Creta⁴⁾ als Salat und schmackhaftes Gemüse gegessen.

Uns interessiren hier hauptsächlich die Samen des schwarzen Senfs als Material zur Darstellung des ätherischen Senföls. Sie erzeugen, unzerkleinert verschluckt, keine besonderen Empfindungen im Munde, gepulvert oder zerkaut aber haben sie einen anfangs milde öligen, später brennend scharfen Geschmack, welchen sie dem während des Kauens sich aus ihnen entwickelnden ätherischen Oele verdanken. Letzteres praeexistirt nämlich nicht als solches fertig in den Samen des schwarzen Senfs, sondern wird erst ähnlich wie die Blausäure in den bittern Mandeln durch eine fermentartig wirkende Albuminsubstanz beim Befeuchten des Senfmehls am besten mit lauwarmem Wasser gebildet. Wie dort das Emulsin als Ferment das Amygdalin, einen gährungsfähigen

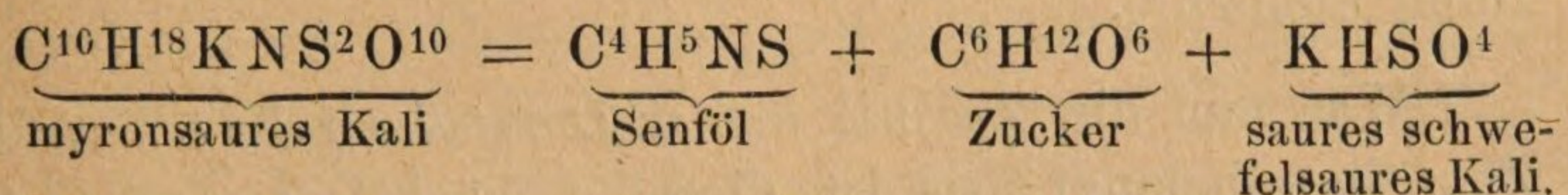
¹⁾ Theodor Husemann, Handbuch der gesammten Arzneimittellehre. Berlin 1875.

²⁾ Dr. C. O. Harz, l. c.

³⁾ Dr. F. L. Strumpf, Systemat. Handbuch der Arzneimittellehre. Berlin 1855. Zweiter Band.

⁴⁾ Dictionnaire universel de Matière médicale et de Thérapeutique générale; par Mérat et De Lens. Tome quatrième, pag. 208. Bruxelles 1837.

Körper, bei Gegenwart von Wasser in Traubenzucker, Bittermandelöl und Blausäure zersetzt, so zerlegt im Senfpulver das Myrosin unter gleichen Bedingungen die als Kalisalz in den Senfsamen enthaltene Myronsäure durch eine Art Gährungsvorgang unter Ausscheidung von Schwefel in Senföl, Zucker und saures schwefelsaures Kali (Bussy, Ludwig und Lange) nach der chemischen Formel¹⁾:



Das Myrosin ist ein in seiner chemischen Zusammensetzung nicht näher bekannter Eiweisskörper, dessen wässrige Lösung klar schleimig ist, beim Umschütteln schäumt und beim Erwärmen, sowie auf Zusatz von Alkohol und Säuren gerinnt, wodurch es natürlich auch seine fermentartigen Eigenschaften verliert²⁾. Dies ist, wie wir später sehen werden, bei der Bereitung von Sinapismen von grosser Wichtigkeit.

Das Kalisalz der unter die stickstoffhaltigen Glycoside³⁾ gehörigen Myronsäure hat die chemische Zusammensetzung $\text{C}^{10}\text{H}^{18}\text{KNS}^2\text{O}^{10}$ und krystallisirt in kleinen, weissen, seideglänzenden Nadeln, die in Wasser sehr leicht, in reinem Alkohol nicht löslich sind, beim Erhitzen auf 100°C . kein Wasser verlieren und keine Zersetzung erleiden, während sie bei höherer Temperatur unter Zersetzung schmelzen. Sie haben keinen Geruch, einen frischen, bitteren Geschmack und neutrale Reaktion²⁾. Das myronsaure Kali wird in neuerer Zeit auch Sinigrin genannt⁴⁾.

Der Same von *Sinapis alba* L. enthält zwar Myrosin, aber keine Myronsäure, ist also nicht im Stande Senföl zu

¹⁾ Aug. Husemann u. Theod. Husemann, Die Pflanzenstoffe in chemischer, physiologischer, pharmacologischer und toxicologischer Hinsicht. Berlin 1871.

²⁾ Julius Maier, Die ätherischen Oele. Stuttgart 1867.

³⁾ Gorup-Besanez, Lehrbuch der organischen Chemie. Braunschweig 1873.

⁴⁾ Theodor Husemann, l. c.

entwickeln. Hat man aber im schwarzen Senfsamen das Myrosin durch die oben erwähnten Reagentien unwirksam gemacht, so vermag gepulverter weisser Senfsamen oder nur ein Infus des letztern, mit dem schwarzen Senfpulver gemischt, die Myronsäure in ihre Spaltprodukte zu zerlegen. — Uebrigens soll Emulsin, Bierhefe und Speichel nach Bussy, Ludwig und Lange diese Zersetzung nicht hervorrufen können¹⁾.

Was nun die *Technik in der Darstellung des ätherischen Senföls* anbelangt, so ist dieselbe höchst einfach. Die Samen von *Sinapis nigra* L. werden gemahlen mit 3 — 6 Theilen kalten Wassers circa 12 Stunden lang eingeweicht und dann in grossen gläsernen Retorten oder durch Erhitzen mittelst Dampf der Destillation unterworfen. Aus der überdestillirten gesättigten wässrigen Lösung des ätherischen Senföls setzt sich ein Ueberschuss des letzteren zu Boden. Bei dieser Darstellungsweise beträgt die Ausbeute 0,2—0,5 %²⁾; benutzt man aber das bereits mit Senföl gesättigte Wasser immer wieder zur Einweichung neuer Mengen Senfpulver, so beträgt sie 0,5—0,7 %; bei der Dampfdestillation ist sie am grössten, nämlich 0,7 — 1,1%. Vor dem Einweichen des Senfpulvers kann man dasselbe noch durch Auspressen von dem in ihm fertig gebildet enthaltenen fetten Senföle befreien, einer hellgelben bis braungelben, ziemlich dünnflüssigen, milde schmeckenden Flüssigkeit, welche die Glyceride¹⁾ der Erucasäure, der Stearinsäure und der von Darby (Ann. Chem. Pharm. LXIX, 6) beschriebenen Senfölsäure enthält.

Umständlicher ist folgendes mehr chemische Verfahren¹⁾, welches von einer Darstellung des myronsauren Kalis ausgeht. 2 Pfund gepulverter, nach Bussy aber nicht entölter schwarzer Senfsamen werden in 2½—3 Pfund 80—85proz. Alkohol längere Zeit gekocht, heiss ausgepresst, im Wasserbade scharf getrocknet und dann 12 Stunden in ihrem dreifachen Gewicht kalten Wassers macerirt und ausgezogen.

¹⁾ A. u. Th. Husemann, l. c.

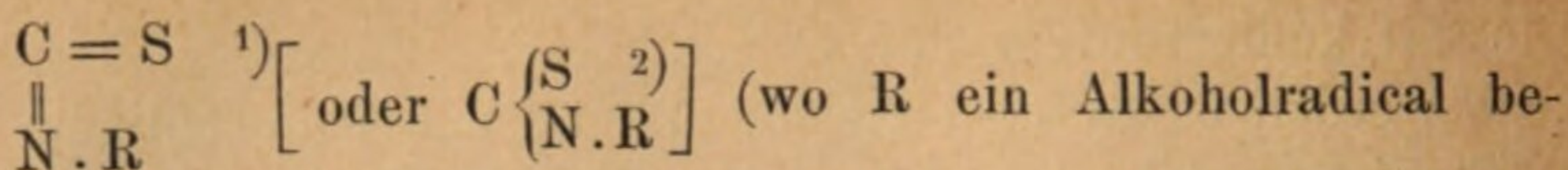
²⁾ Jul. Maier, l. c.

Die mit kohlensaurem Baryt behandelten wässrigen Auszüge werden zu Syrup eingedampft und mit 85prozentigem Weingeist ausgekocht. Von den filtrirten Auszügen wird der Weingeist abdestillirt und der filtrirte Destillationsrückstand in flachen Gefässen der Krystallisation überlassen. Nach wiederholter Umkrystallisirung der erhaltenen Krystallmasse bekommt man das myronsaure Kali in den oben beschriebenen nadelförmigen Krystallen. Mischt man nun concentrirte Kalilauge von 1,28 spec. Gew. mit dem trocknen Salze, so erhitzt sich das Gemisch von selbst zum Sieden unter Entwicklung von Senföl, Cyanallyl und Ammoniak. Oder man erhitzt das myronsaure Kali mit Barytwasser, so erhält man Senföl und schwefelsauren Baryt. 2 Pfund Senfsamen liefern übrigens 5—6 Gramm myronsaures Kali.

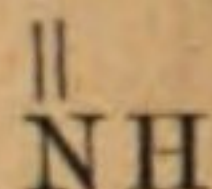
Das rohe, durch Destillation auf freiem Feuer erhaltene Senföl ist eine gelb gefärbte, das durch fractionirte Destillation rectificirte und das durch Dampfdestillation gewonnene hingegen eine farblose, wasserhelle, leicht bewegliche, stark lichtbrechende Flüssigkeit von äusserst heftigem stechenden, zu Thränen reizenden Geruch und ebenso stark brennendem, fast ätzend wirkenden Geschmack. Seine Reaction ist neutral. Das spec. Gew. beträgt nach Doeberiner 1,012—1,006. Es siedet constant bei 148° C. (Will) und ist das spec. Gew. des Dampfes 3,54. Es löst sich in 50 Theilen Wasser, in Weingeist und Aether aber in jedem Verhältniss, kann jedoch aus diesen Lösungen durch Wasser wieder ausgefällt werden. Schwefel und Phosphor löst es in der Wärme ziemlich leicht auf, während sich beim Erkalten diese Körper wieder krystallinisch ausscheiden.

Seiner *chemischen Zusammensetzung* nach gehört das ätherische Senföl unter die Sulfoderivate des Cyans, specieller unter die Isosulfocyansäureäther¹⁾, welche letztern die allgemeine chemische Formel

¹⁾ v. Gorup-Besanez, l. c.



zeichnet) haben und geradezu auch Senföle genannt werden. Sie entstehen, wenn in der Isosulfocycansäure $\text{C}=\text{S}$ der



Wasserstoff des Ammoniakrestes NH durch ein Alkoholradical ersetzt wird. Sonach unterscheiden wir verschiedene Arten von Senföl, je nach dem Alkoholradical, welches an Stelle des H tritt. Gorup-Besanez nennt folgende:

1) Methylsenföl, $\text{C} \begin{array}{c} \text{S} \\ \text{N} \cdot \text{CH}_3 \end{array}$, eine stark nach Meerrettig riechende, bei 34° schmelzende, bei 119° siedende krystallinische Masse.

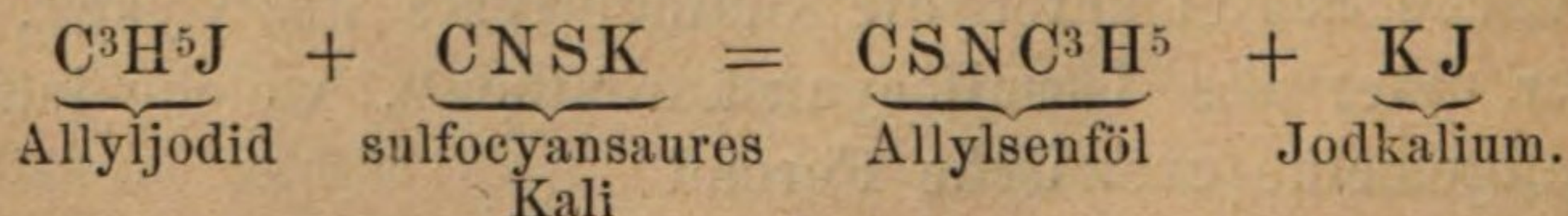
2) Aethylsenföl, $\text{C} \begin{array}{c} \text{S} \\ \text{N} \cdot \text{C}^2\text{H}_5 \end{array}$, eine farblose, stechend riechende, bei 133° siedende Flüssigkeit, die bei 0° das spec. Gew. 1,019 hat.

3) Butylsenföl, $\text{C} \begin{array}{c} \text{S} \\ \text{N} \cdot \text{C}^4\text{H}_9 \end{array}$, eine bei 160° siedende Flüssigkeit, ein Bestandtheil des Löffelkrautöls.

4) Amylsenföl, $\text{C} \begin{array}{c} \text{S} \\ \text{N} \cdot \text{C}^5\text{H}_{11} \end{array}$, eine bei 184° siedende Flüssigkeit.

5) Allylsenföl, $\text{C} \begin{array}{c} \text{S} \\ \text{N} \cdot \text{C}^3\text{H}_5 \end{array}$ (nach Gorup-Besanez) oder $\begin{array}{c} \text{C} = \text{S} \\ \parallel \\ \text{N} \cdot \text{C}^3\text{H}_5 \end{array}$ (nach Strecker-Wislicenus) auch ätherisches Senf-

öl oder Schwefelcyanallyl oder Rhodanallyl genannt, ist das wichtigste und uns am meisten interessirende. Es lässt sich auch künstlich auf rein chemischem Wege als Isosulfocycansäureallyläther darstellen²⁾, wenn man Allyljodid mit sulfocycansaurem Kali (in alkoholischer Lösung) destillirt:



¹⁾ Regnault-Strecker, kurzes Lehrbuch der organischen Chemie. Braunschweig 1874.

²⁾ v. Gorup-Besanez, l. c.

Nach Gorup-Besanez bildet sich dabei wahrscheinlich erst sulfocyansaures Kali, dessen Atome sich dann in das isomere Senföl umlagern. Auf ähnliche Weise erhält man künstlich das Senföl durch Einwirkung von Allyljodid auf sulfocyansaures Silber.

Die *physikalischen Eigenschaften* des aether. Senföls waren schon oben genannt, und bleiben somit nur noch einige chemische zu nennen übrig. Bleibt das Oel mehrere Jahre in einem verschlossenen Gefässe dem Lichte ausgesetzt stehen, so nimmt es eine gelbe Farbe an durch Ausscheidung eines orangefarbenen amorphen Körpers, der dem Cyanpersulfid ähnlich ist, sich beim Erwärmen in kaustischem Kali auflöst und durch Essigsäure aus dieser Lösung wieder ausgefällt wird. — Chlorgas vorsichtig in das Oel geleitet, fällt seideglänzende, sublimirbare, in Alkohol lösliche, in Wasser und Aether unlösliche Krystalle aus. Ein Ueberschuss von Chlor macht das Oel schleimig und zerstört die Krystalle. Brom verharzt das Oel, während sich Jod darin mit braunrother Farbe auflöst. — Durch mässig verdünnte Salpetersäure wird das Oel verdickt und nimmt eine grünliche Farbe an, bis endlich daraus eine harzähnliche Masse wird (Nitrosinapylharz); die Mutterlauge enthält Schwefelsäure, Oxalsäure und Nitrosinapylsäure. — Mit kaustischem Kali längere Zeit in einem verschlossenen Gefässe geschüttelt, löst sich das Oel beinahe auf, verliert seinen Geruch fast ganz und bekommt eine braune Farbe.¹⁾

Im Handel kommt das aether. Senföl häufig verfälscht vor mit Weingeist, Nelkenöl, Ricinusöl, Schwefelkohlenstoff²⁾, Petroleum und Benzin. Diese Verunreinigungen erkennt man am besten durch die Hagersche Schwefelsäureprobe, die darin besteht, dass ätherisches Senföl, mit dem 3fachen Volumen concentrirter H^2SO^4 geschüttelt und 12 Stunden stehen gelassen, in eine krystallinische Masse übergeht, ohne sich zu bräunen. Bequemer noch ist die

¹⁾ Jul. Maier, l. c.

²⁾ A. u. Th. Husemann, l. c.

Prüfung mit Ammoniak, welches von dem Oele begierig absorbirt wird unter Bildung von Krystallen aus Thiosinamin, während alle fremden Beimischungen zurückbleiben.

Unter den aether. Oelen nimmt es wegen seines Gehaltes an Schwefel und Stickstoff nebst nur wenigen andern eine besondere Stellung ein. Hierher gehören zunächst 3 dem Senföl analog zusammengesetzte:¹⁾

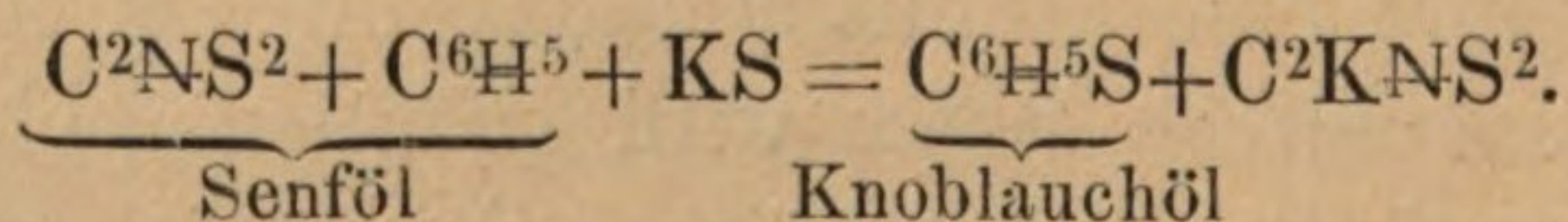
1) Ol. Alliariae officinalis = Knoblauchhederichöl,

2) Ol. Lepidii ruderalis = Mauerkressenöl,

3) Ol. Thlaspi arvensis = Täschelkrautöl, deren jedes ein Gemisch von Senföl und Knoblauchöl repräsentirt. Ferner

4) Ol. Cochleariae officinalis = Löffelkrautöl, ist dem Schwefelcyanallyl homolog nach der Formel C^5H^9NS zusammengesetzt.²⁾ Endlich

5) Ol. Allii sativi = Knoblauchöl, $(C^3H^5)^2.S$ = Diallylsulfid, ist für uns speciell von Interesse, weil nach Geiseler³⁾ das Senföl durch Destillation mit Schwefelkalium in Knoblauchöl (welches überdestillirt) und Rhodankalium (welches zurückbleibt) verwandelt werden kann:⁴⁾



Ausser den hier genannten sind bis jetzt fast keine S-haltigen äther. Oele bekannt, obwohl es keinem Zweifel unterliegt, dass noch viele andere Cruciferen solche enthalten. Giebt es doch auch für das Senföl ausser dem schwarzen Senf noch eine Anzahl anderer Quellen. So stellte man es dar aus den Wurzeln der Cochlearia Armoracea L.⁵⁾, aus dem Kraut und dem Samen von Iberis amara L., aus dem Samen von Capsella Bursae pastoris, von Raphanus

¹⁾ Jul. Maier, l. c.

²⁾ Hoffmann, Ber. d. deutsch. chem. Ges. II. 102.

³⁾ O. Geiseler, Dissert. inaugural. De Cochlearia officinali ejusque oleo. Berolini 1857.

⁴⁾ Die chem. Formel ist nach der alten Bezeichnung direct aus Geiseler entlehnt.

⁵⁾ Hubatka, Annalen der Chem. u. Pharm. XLVII. p. 143.

Raphanistrum L. und von Sisymbrium officinale Scop.¹⁾, welche Pflanzen sämmtlich unter die Cruciferen gehören.

Unter den *physiologischen Wirkungen* des ätherischen Senföls ist an erster Stelle seiner Eigenschaft als *Hautreiz* zu gedenken. Da jedoch statt des hier als solches fast nie in Anwendung kommenden Senföls andere Präparate gebraucht werden, die entweder im Moment ihrer Application Senföl entwickeln oder letzteres in Lösung enthalten, so wollen wir mit einigen Worten auf sie eingehen. Zu der ersten Klasse gehört der am häufigsten angewandte *Senfteig* = Sinapismus = Cataplasme = sinapisé Mustard poultice. Gepulverte Samen von Sinapis nigra werden mit gleichen Theilen lauwarmen Wassers gemischt und dieser Brei, in welchem nun nach dem oben beschriebenen Gährungs Vorgang Senföl entsteht, auf die Haut applicirt. Kochend heisses Wasser, Essig, Weingeist zum Einrühren eines Senfteigs zu nehmen, wie es wohl bisweilen geschieht, ist natürlich ganz verkehrt, da sie nach den frühern Auseinandersetzungen die Fähigkeit des Myrosins, als Ferment zu wirken, zerstören. Kaltes Wasser ist nicht gerade schädlich, begünstigt aber den Gährungsprozess nicht in dem Maasse wie warmes. Gesteigert soll die Wirkung des Sinapismus werden durch Zusatz von Pfeffer oder Meerrettig²⁾ oder dadurch, dass man das Senfmehl vor dem Einrühren von seinem fetten Oele befreit³⁾, gemildert durch Beimischung von Leinsamenmehl.⁴⁾ Als Ersatz für den unbequem zu handhabenden Senfteig hat Rigollot⁵⁾ in neuerer Zeit das *Senfpapier* = Charta sinapisata, präparirt; dieses besteht aus Fliesspapier, das mittelst in Ammoniak gelösten Kautschuks mit entöltem Senfmehl beklebt ist und vor der Application in lauwarmes Wasser getaucht wird. — Lebaigne schlägt vor, 2 Stücken Fliesspapier oder feines Gewebe, von denen

¹⁾ Pless, Annalen der Chem. u. Pharm. XLVIII. p. 36.

²⁾ Dr. F. L. Strumpf, l. c.

³⁾ Robinet, Journ. de chim. méd., II. 247.

⁴⁾ Mérat u. De Lens, l. c.

⁵⁾ Theod. Husemann, l. c.

das eine mit Myrosinlösung, das andere mit Sinigrinlösung getränkt und wieder getrocknet ist, mit Wasser befeuchtet über einander auf die Haut zu legen, wobei durch den Contact beider Stücke dann Senföl entwickelt wird. Dieser *Sinapismus theoreticus* (Hager) kommt im Handel unter dem Namen Tissue Sinapisme¹⁾ vor.

Vielleicht ebenso häufig als diese Kataplasmen wird der *Senfspiritus*, ein 20/0ige Lösung von Ol. Sinapis äther. in Spiritus, gebraucht, und zwar als Einreibung auf die Haut. Bisweilen benutzt man auch (z. B. bei Kindern) mit Senfspiritus getränktes Fliesspapier als eine Art Sinapismus. Früher hatte man statt des Senfspiritus die zuerst von Fontenelle um das Jahr 1830 angegebene *Aqua concentratissima Sinapis nigrae*, eine gesättigte wässrige Lösung von Senföl. — Endlich ist noch der *Senfbäder* zu gedenken, bei denen man auf ein Vollbad 250—1000 Gramm, auf ein locales (Fuss- oder Hand-) Bad 6—120 Gramm Senfmehl rechnet.

Die Erscheinungen, die das Senfmehl im Contact mit der Haut hervorruft, schildert Herr Prof. Dr. Köhler in seinem Handbuche der Physiologischen Therapeutik folgendermaassen: „Nach der Application (binnen 4—5 Minuten) entsteht ein erst prickelnder, später brennender und zuletzt dem durch ein glühendes Eisen hervorgebrachten vergleichbarer Schmerz an der Applicationsstelle; nach 10 Minuten hat der Schmerz seinen Höhepunkt erreicht und wird zusammenziehend, so dass man einen schweren Körper auf den Muskeln etc. lastend zu fühlen glaubt. Zwanzig oder fünfundzwanzig Minuten später steigern sich diese Schmerzen aufs Neue und in so stürmischer Weise, dass selbst die beherztesten Personen, es sei denn, dass eine Hirn- oder Rückenmarkslähmung vorliege, einen Sinapismus kaum je länger als 45 Minuten ertragen.“ Nach Abnahme des Senfteigs ist die Applicationsstelle intensiv geröthet, äusserst schmerzhaft und besonders gegen Berühren empfindlich. Röthe und Schmerz können 8—10 Tage lang dauern

¹⁾ Aug. u. Theod. Husemann, l. c.

und bisweilen von nervöser Aufregung¹⁾, Unruhe und Schlaflosigkeit²⁾ begleitet sein. Nach übermässig lange einwirkenden oder wiederholt auf dieselbe Stelle applicirten Sinapismen entstehen nicht selten Blasen auf der Haut, die ähnlich wie nach ausgedehnten Verbrennungen zu langwierigen Ulcerationen, ja zum Tode führen können. Herr Prof. Köhler erzählt einen Fall, wo ein halbjähriges Kind, welches in Folge eines Missverständnisses der Eltern einen tellergrossen Sinapismus die ganze Nacht über auf der Brust liegen hatte, am Morgen an der Applicationsstelle eine grosse ulcerirende Fläche zeigte und bald darauf starb. — Ein zu lange liegender Senfteig soll nach Virchows Beobachtung zu einem geringen Grade von Nephrocystitis Veranlassung geben können.

Ueber die *Wirkungen der Senfbäder* erfahren wir von Trousseau und Bonfils³⁾ Folgendes. In einem Senfbade von Körpertemperatur entsteht zunächst allgemeiner Frost, Zähneklappen, beschleunigter Puls und bisweilen Verfall der Gesichtszüge. Nach dem Verlassen des Bades folgt allgemeines Hitzgefühl und ein brennender, stechender Schmerz in der Haut, während im Bade selbst kein Schmerz empfunden wird.

Betreffs des internen Gebrauchs des Senföls findet man in allen Handbüchern der Pharmacologie nur einige physiologische Experimente von Mitscherlich⁴⁾ aus dem Jahre 1843 angegeben, welcher Kaninchen toxische Dosen puren Senföls in den Magen spritzte. Er tödtete ein Kaninchen mit 4 Gramm Senföl in 2 Stunden, ein anderes mit 15 Gramm in 15 Minuten. Die Vergiftungserscheinungen waren kurz folgende: Erst Zu- dann Abnahme in der Frequenz und Stärke der Herzschläge, Herabsetzung der Motilität und Sensibilität, wiederholte Convulsionen, beschwerliche und langsame Respiration, Kaltwerden der

¹⁾ Mérat u. De Lens, l. c.

²⁾ Dr. F. L. Strumpf, l. c.

³⁾ Trousseau et Bonfils: Bull. gén. de Thér. LV. 25.

⁴⁾ C. G. Mitscherlich, Ueber die Einwirkung der ätherischen Oele auf den thier. Organismus. Berlin 1843. Preussische Vereinszeitung.

Körperoberfläche, fast völlige Anaesthetie, Tod. Die Expirationsluft roch zuerst schwach, später stark nach Senföl. Bei der Section zuckten die Muskeln auf mechanische Reizung noch $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Tode. Die Darmperistaltik war verstärkt und dauerte lange fort. Das Herz pulsirte im geöffneten Thorax noch eine geraume Zeit. Die Bauchhöhle roch nach Senföl, besonders stark aber das dunkle, dünnflüssige Blut. Lunge, Herz, Nieren, Blase zeigten keine pathol. Veränderungen. Letztere war mit Urin gefüllt, der in einem Falle nach Meerrettig roch, während in dem andern ein specifischer Geruch nicht constatirt werden konnte. Die Hauptwirkung war eine örtliche im Magen-Darmcanal. Der Magen und die obere Hälfte des Dünndarms zeigten sich zwar äusserlich geröthet, aber nicht entzündet. Die Schleimhaut war im Magen, abgesehen von einer leichtern Ablösung der Epithelien, normal; im Duodenum war sie mit einer milchweissen Schicht, bestehend aus Schleim und abgestossenen Cylinderepithelien, bedeckt. Der untere Theil des Dünndarms, sowie der Dickdarm boten keine abnormen Veränderungen dar. Dies ist alles, was mit dem Senöl an Thieren experimentell gearbeitet worden ist.

Empirisch hat man gefunden, dass es die Speichelsecretion vermehrt, in kleinen Dosen den Appetit anregt, in grossen aber und bei lange fortgesetztem Gebrauch denselben herabsetzt. So kommt es in Form von *Mostrich* = Moutarde (mustum ardens¹⁾, weil er aus Senfmehl und Weinmost gemacht wurde) als kräftiges Diaeteticum in jeder ordentlichen Haushaltung vor. Auch das Senföl selbst hat man zu diesem Zwecke innerlich genommen in Emulsion und zwar 1—2 Tropfen pro die, und rechnete man die Maximaldosis $\frac{1}{4}$ Tropfen pro dosi. In grossen Dosen dient das Senföl auch als energisches Emeticum und wird als solches namentlich bei Vergiftungen mit Morphin und Atropin²⁾ empfohlen, wo wegen einer bedeutenden Herab-

¹⁾ Mérat et De Lens, l. c.

²⁾ Theod. Husemann, l. c.

setzung der Erregbarkeit der Magennerven schwächere Emetica unwirksam bleiben. Man bedient sich zu diesem Zwecke am besten des Senfpulvers und zwar bis zu 15 Gramm pro dosi trocken oder im Aufguss mit lauwarmem Wasser.

Nach Art aller äther. Oele regt auch das Senföl die Secretion sämtlicher Drüsen, somit auch die Diurese (?) an¹⁾.

Während die Senfpräparate in ihrem innern Gebrauch gegenwärtig durch viel bessere Mittel fast völlig verdrängt sind, wurden sie früher, ja bis in unser Jahrhundert hinein nicht nur hochgeschätzt und verehrt, sondern auch zu allerhand Charlatanerie benutzt, so dass der Handel kaum alle Nachfragen befriedigen konnte. In dem schon öfter citirten Dictionnaire universel von Mérat et De Lens heisst es vom Senf: „Cette graine a eu ses Annales, son Journal etc., plus favorisée en cela que beaucoup de médicaments plus héroïques.“ Ja es hat sich im vorigen Jahrhundert sogar ein Arzt Jac. Kopp in seiner Begeisterung für den Senf so weit hinreissen lassen, dass er ein Buch mit dem Titel: „De sinapi optima corporis humani medicina. Duisb. 1775“ veröffentlichte. Das ätherische Senföl selbst taucht nach einer Notiz im 1. Bande des Periodico de la sociedad medico-quirurgica de Cadix (1820) zuerst um das Jahr 1813 in Spanien als Heilmittel auf, während es später in Deutschland vom Reg.-Med.-Rath Meyer zu Minden zur medizinischen Anwendung empfohlen wurde.

Die anderen Senfpräparate (ganze oder gepulverte Senfsamen, Mostrich, Senfteig etc.) kannten schon die Aerzte des Alterthums und verordneten sie innerlich und äusserlich für die verschiedensten Affectionen. Sie schrieben dem Senf eine besonders günstige Wirkung auf das Nervensystem und speciell auf das Gehirn zu. So sagt Pythagoras, dass kein Arzneimittel in gleicher Weise das Gehirn afficire als der Senf; er stärke das Gedächtniss (eine übrigens noch heutzutage im Volke verbreitete Ansicht) in hohem Grade und schaffe ein fröhliches Gemüth.

¹⁾ H. Köhler, Physiolog. Therapeutik. Göttingen 1876.

Letzteres will Murray an sich selbst probirt haben. Vielleicht wurde der Senf aus diesem Grunde bei Hypochondrie angewandt (Dioscorides), wobei jedoch wohl mehr seine Wirkung als Stomachicum zur Geltung kam. Auch hat man den Senf gebraucht bei herabgesetzten Functionen der Sinnesorgane, bei Gesichtsschwäche und Schwerhörigkeit. Man verordnete ihn ferner sowohl bei pathologisch gesteigerter als auch geschwächter Thätigkeit des Nervensystems, ebenso bei Epilepsie¹⁾, Manie (Archigenes), Krämpfen, Starrsucht²⁾ (stündlich 1 Theelöffel Senfpulver), wie bei Apoplexie, soporösen und paralytischen Zuständen. So heisst es in dem schon mehrfach erwähnten Dictionnaire universel de Matière médicale von Mérat und De Lens: „Lorsque le mal qu'on veut combattre a son siège dans le système nerveux, on conseille des Sinapismes, à cause de l'action bien marquée de la moutarde sur cet appareil, comme dans les affections soporeuses, paralytiques, la débilité musculaire, l'apoplexie etc.“ In solchen Fällen (Ohnmachten, Coma, Asphyxie, sehr tiefer Chloroformnarkose) wendet man auch heutzutage noch den Sinapismus an, um wegen zu oberflächlicher Athmung und drohender Lähmung derselben durch den Hautreiz reflectorisch tiefe Respirationen auszulösen. Häufiger noch wird er als Gegenreiz und Derivans gebraucht bei allerhand Neuralgien: Rheumatismus, Gicht (veraltet), Zahnschmerzen, Hüftschmerzen, bei pleuritischen Seitenstechen, ja selbst bei Kopfschmerzen.

Das zweite Gebiet, auf welchem der Senf Furore machte und zum Theil jetzt noch macht, ist der *Digestions-tractus*. Seine den Appetit anregende und die Verdauung befördernde Eigenschaft hat ihn zu einem populär beliebten Stomachicum gemacht bei Dyspepsie und atonischer Verdauungsschwäche. Jeder Student kennt den pikanten Geschmack des Mostrichs und verlangt am Morgen nach einem Trinkgelag beim Frühstück eher nach der Mostrichbüchse als nach dem Salzfass. Der berühmteste Mostrich-

¹⁾ Plinius XX, [22] 87.

²⁾ Hunter, Observations on the diseases of the army in Jamaica. 1788.

esser ist wohl der Papst Clemens VII. gewesen, der seine auserwählten Mostrichfabrikanten ungemein belohnte, so dass jeder sich bestrebte, der Mostrichfabrikant des Papstes zu werden (Valerius, Hierogly. lib. LVII). Aerztlich verordnet wurde das Senföl gegen chron. Magenkatarrh (Wolff), Magenschwäche (Moulière), Magensäure (J. Adair). Senf war auch ein beliebtes Abführmittel bei Haemorrhoiden (Trousseau). Als Brechmittel wandte es besonders Caelius Aurelianus an. Trélat¹⁾ will Bleikolik durch Sinapismen geheilt haben.

Auch der *Respirationstractus* hat früher im Senf ein Heilmittel gehabt. Alex. Trallianus gebrauchte ihn mit Honig als Expectorans gegen chron. Husten, J. A. Pitschaft bei Schleimasthma²⁾, Prof. Thilow³⁾ zu Erfurt gegen Keuchhusten (1—2 stündl. 1—2 Theelöffel).

Was den *Urogenitalapparat* anbelangt, so hat der Senf früher als Diureticum bei Hydrops viel von sich reden gemacht. Besonders empfiehlt Kuhk hierfür die sogenannten *Senfmolken* = *Serum lactis sinapisatum*. In Mérats und De Lens' Dictionnaire universel etc. heisst es: „On trouve à la vérité dans Cullen et Ruysch, Bergius (Mat. méd., 581) des cas, où on conseilla celle-ci (la moutarde) entière à des hydropiques, qui en ont éprouvé de bons effets.“ Nach Hippocrates⁴⁾ macht der schwarze Senf Urinbeschwerden, nach Celsus und Plinius Valerianus wirkt er diuretisch. Mead⁵⁾ hat ihn auch bei Eierstockswassersucht gebraucht. — Durch Senf-Fussbäder soll die cessirte Menstruation herbeigeführt werden.

Ebenso wendet man Senffussbäder als Derivantia an bei Ophthalmien, Hirncongestionen etc., um die Blutfülle aus entzündeten edleren Organen nach der Haut abzuleiten. Gegen Scorbut wurde der Senf früher als unfehlbares Mittel angewandt in Form des vin antiscorbutique⁶⁾. Bei

¹⁾ Journ. des progrès des sc. méd.

²⁾ Hufeland's Journ. 1821. LII. 6, 13.

³⁾ Allg. mediz. Ann. 1817. S. 1635.

⁴⁾ Hippocrates, De diaeta II, 359.

⁵⁾ Monit. et praec. med. p. 77.

⁶⁾ Journ. de pharm. V, 442.

der Belagerung von La Rochelle soll schwarzer Senfsamen mit Weisswein infundirt vielen Scorbutkranken das Leben gerettet haben. Ja holländische Schiffe hatten den Befehl, solchen Senfwein auf langen Seereisen mit sich zu führen¹⁾. Vielleicht hat nur die durch den Senf gehobene Ernährung die Kranken durchgebracht. Aehnlich werden wohl auch die Erfolge des Senfs bei Chlorose zu erklären sein.

Dioscorides (II, 183) empfiehlt endlich den Senf in Gerstentrank genommen gegen Fieber. Herpin will durch wiederholte Senfbäder Intermittens (quartana) geheilt haben.

Mit Lächeln blickt wohl der Mediziner der Jetztzeit, der gewohnt ist, von physiologisch experimentell geprüften Heilmitteln ganz bestimmte Veränderungen dieser oder jener Function im kranken Organismus zu erwarten, auf diese Wunderkuren der Alten und freut sich über deren Naivetät, mit welcher sie entweder Zufälliges als Regel hinstellten, oder bei einer angeblich geheilten Krankheit eine falsche Diagnose gestellt hatten oder endlich das angewandte Mittel, dessen Angriffspunkt ihnen in geheimnissvolles Dunkel gehüllt blieb, für das Specificum gegen irgend einen Symptomencomplex hielten. Es war, wie ich schon im Anfang dieser Arbeit bemerkte, der scharfe, kräftige Geschmack des Senfes, der die Heilkünstler des Alterthums bestimmte, ihm eine Wunderwirkung wo möglich für alle Krankheiten zu vindiciren. Deshalb dürfte es wohl nicht unangemessen erscheinen, wenn ich versuchte, durch das physiologische Experiment die Wirkungen des Senföls auf die einzelnen Körperfunktionen festzustellen und so einiges Licht in jenes Dunkel zu werfen.

Bevor ich zu den Resultaten meiner Versuche übergehe, will ich, um lästige Wiederholungen zu vermeiden, hier noch Einiges über die dabei eingeschlagenen Methoden vorausschicken.

Als Versuchsthiere wurden verbraucht 7 Hunde, 8 Katzen, 28 Kaninchen (darunter 10 Lapins), 2 Ratten, 3 Hamster und 17 Frösche. Bei den erstgenannten Thieren wurde zum Befestigen des Kopfes bald ein eiserner Maul-

¹⁾ Ray, Hist. pl. 803.

korb bald die Muzeux'sche Zange benutzt. Die Extremitäten wurden mittelst straff angezogenen und mit Schrauben befestigten Stricken gefesselt, und es konnte eventuell zur Prüfung der Reflexerregbarkeit leicht eine derselben etwas lose gemacht werden. Die Ratten, Hamster und Frösche, theilweise auch mittelgrosse Kaninchen und junge Hunde wurden nicht besonders gefesselt, sondern entweder (bei Injectionen) von einem Assistenten gehalten, oder (bei den Inhalationsversuchen) in einen gut verschliessbaren Blechkasten gethan.

Das Senföl wurde theils durch eine gewöhnlich in die V. jugularis communis resp. externa eingeführten Messingcanüle mittelst einer genau in Cubikcentimeter getheilten Messingspritze ins Blutgefässsystem gespritzt, theils mit der Pravaz'schen Spritze subcutan (bei Fröschen in den dorsalen Lymphsack), theils mittelst eines per os eingeführten elastischen Katheters in den Magen, theils endlich per nares resp. per Trachealcanüle in Dampfform auf dem Wege der Inhalation applicirt. Während ich es zu dem letztern Zwecke fast immer pure auf den Boden des Inhalationsgefässes resp. auf ein Stückchen Schwamm oder Löschpapier tropfte, nahm ich bei den andern Applicationsweisen vorwiegend Senfölemulsionen, und zwar zu Injectionen ins Gefässsystem und in den Magen Verdünnungen von 1 : 1000 bis 5 : 100, gewöhnlich 1 : 500 und 1 : 200, zu subcutanen Injectionen hingegen bei Kaninchen 10% ige, bei Fröschen 1—10% ige Emulsion. Es wurde sowohl auf natürlichem Wege aus *Sinapis nigra* dargestelltes als auch auf künstlichem (chemischem) Wege bereitetes Senföl zu den Experimenten verwandt.

Die Veränderungen des Blutdrucks wurden direct am Quecksilbermanometer abgelesen, welches durch eine in die Carotis communis eingeführte Glascanüle mit dem arteriellen Gefässsystem in Verbindung stand. Dadurch ward auch gleichzeitig die Pulsfrequenz angezeigt, obwohl letztere bei den meisten Versuchen durch die auf den Thorax in der Herzgegend aufgelegte Hand, und wenn dies nicht mehr möglich war, bei geöffnetem Thorax direct wahrgenommen wurde. Die Beobachtung der Respiration

bedarf keiner Erläuterung. War künstliche Respiration nöthig, so wurde sie theils durch rythmische Compression des Thorax mit der Hand, theils durch den mit der Trachealcanüle verbundenen Blasebalg gemacht. — Die Reflexerregbarkeit wurde an Warmblütern durch Berühren der Cornea oder durch Kneipen oder Stechen der Extremitäten bestimmt, bei Kaltblütern hingegen an 2—3 Tage vorher präparirten Reflexfröschen, die aber nicht, wie Türk vorschlägt, mittelst eines durch den Unterkiefer gezogenen dünnen Fadens, sondern mittelst eines um die Brust geschlungenen doppelten dicken Bindfadens aufgehängt wurden. Verdünnte Schwefelsäure (1 : 700) diente als Reactionsflüssigkeit. Die Reflexfrösche wurden vor der percutanen Injection in den dorsalen Lymphsack durch 5—10 Reactionsproben geprüft und 15 Minuten nach der Injection, wo nach Binz erstens der locale Reiz der Injection vorüber ist, zweitens aber jetzt erst die injicirte Flüssigkeit circulirend zur Wirkung kommt, aufgehängt und in Zwischenräumen von 5 Minuten, während welcher sie jedesmal in ihren mit wenig Wasser gefüllten und gut ventilirten Behälter zurückgethan wurden, wiederholt auf ihre Reflexerregbarkeit geprüft. Die in die H^2SO^4 eingetauchte Pfote wurde nach jeder Prüfung sorgfältig wieder mit destillirtem Wasser abgespritzt. — Bei den Temperaturversuchen bediente ich mich eines in Fünftelgrade getheilten Maximalthermometers, welches nach vorheriger Einölung bei den in Hasenstellung festgehaltenen Kaninchen mit Schonung 4—8 Cmtr. in das Rectum eingeführt wurde.

A. Die Wirkungen des Senföls auf den Blutdruck.

Die zur Untersuchung der Senfölwirkung auf den Blutdruck angestellten 13 Manometerversuche, wozu 3 Hunde, 7 Katzen und 3 Kaninchen verwendet und zusammen 212 Injectionen von je 1—5 Cbctr. einer $\frac{1}{5}$, $\frac{1}{2}$, 1 und 5%igen Emulsion in 1—5minütlichen Pausen gemacht wurden, stimmen alle darin im Wesentlichen überein, dass nach jeder intravenösen Einverleibung einer *kleinen oder mittleren Dosis* das Quecksilber im freien Schenkel um 10—80 Mm.

proportional der Dosis steigt, d. h. also der Blutdruck des Versuchstieres erhöht wird. Die nach der Injection gestiegene Quecksilbersäule fällt allmählich wieder herab, jedoch meistens nicht zu dem Standpunkte, den sie vor der Injection hatte, sondern sie stellt sich etwas höher ein. Bei der folgenden Injection steigt sie meistens um dieselbe, bisweilen um eine höhere Millimeterzahl als bei der vorhergehenden, so dass also nicht bloss nach jeder Injection immer dieselbe Höhe erreicht wird, sondern nach Verlauf von mehreren Injectionen der nach der Auswirkung der letzten schon wieder gesunkene Blutdruck vielleicht noch dieselbe Höhe hat, als nach dem bei der ersten Injection stattgehabten Ansteigen. Dieser Typus des Ansteigens dauert jedoch nicht lange an: hat die Quecksilbersäule mit der steigenden Zahl der Injectionen eine gewisse Höhe erreicht, so hält sie sich bei fortgesetzten Einspritzungen mit geringem Schwanken auf derselben, d. h. sie steigt wie früher eine Anzahl Millimeter, fällt aber bald bis zu der vor der betreffenden Injection innegehabten Höhe zurück. Allmählich aber fängt die Quecksilbersäule bei fortgesetzten Injectionen derselben Dosis nach vorangegangenem Ansteigen tiefer zu sinken an, als bis zu dem Standpunkte vor der Injection. Obwohl nun beim Ansteigen immer noch eine gleich-grosse Strecke vom Quecksilber zurückgelegt wird wie bisher, so ist doch klar, dass wegen des jedesmaligen tiefern Absinkens bei jeder folgenden Injection der Blutdruck immer weniger hoch steigt. Endlich nimmt auch die Strecke des Ansteigens selbst bei jeder folgenden Injection ab, und wird dadurch ein allmähliches Sinken des Blutdrucks herbeigeführt. Schliesslich beobachtet man nach den Injectionen gar kein Ansteigen mehr, sondern ein letales Absinken.

Das ist der gewöhnliche Verlauf der Blutdrucksveränderungen nach Einverleibung von kleinen und mittleren Dosen Senföl. Steigert man im Stadium des allmählichen Absinkens die Dosis, injicirt man z. B. statt der bisher eingeführten $\frac{1}{5}$ oder $\frac{1}{2}\%$ igen Emulsion 1% ige, so kann man wieder höheres Ansteigen der Quecksilbersäule beobachten. Bei fortgesetztem Steigern der Dosis hat das

Ansteigen aber plötzlich ein Ende, und unbekümmert um die Injectionen sinkt der Blutdruck rapide ab.

Wendet man gleich von vorn herein verhältnissmässig *grosse Dosen* an, spritzt man z. B. Kaninchen, die doch empfindlicher sind als Hunde und Katzen, und denen ich immer nur 1,0 Cbctr. der $\frac{1}{5}\%$ igen Emulsion injicirte, gleich von vorn herein 3,0 oder 5,0 Cbctr. dieser Emulsion ein, so tritt statt des sonstigen Steigens ein Sinken des Blutdrucks ein, der sich dann allmählich wieder auf die alte Höhe, bisweilen unter- oder oberhalb derselben einstellt. So beobachtete ich z. B. bei einem 2000 Gramm schweren Kaninchen nach einmaliger Injection von 1,0 Cbctr. einer $\frac{1}{5}\%$ igen Emulsion wie immer zunächst ein Steigen dann ein Sinken des Blutdrucks, während nach Injection von 3,0 Cbctr. derselben Emulsion das Umgekehrte eintrat. In einem andern Falle sah ich bei einem Lapin von 2410 Gramm Körpergewicht sogar schon nach 2,0 Cbctr. der $\frac{1}{5}\%$ igen Emulsion zunächst ein Sinken und dann ein Steigen und zwar oft weit über den Status quo ante hinaus, und erst nach Verlauf von 13 Injectionen änderte sich diese Erscheinung zum Gegentheil um, d. h. es erfolgte wie sonst zuerst ein Steigen, dann ein Sinken des Blutdrucks.

Wie sind nun diese merkwürdigen Erscheinungen zu erklären, und wo liegt hierbei *der Angriffspunkt des Senföls*? Nach der Physiologie wird die Erhöhung des arteriellen Blutdrucks hauptsächlich durch 3 Factoren herbeigeführt: 1) durch directe Vermehrung der Blutmenge, beziehungsweise durch eine reichliche Flüssigkeitsaufnahme ins Blut; 2) durch verstärkte Herzthätigkeit; 3) durch Contraction der peripheren Blutgefässe, namentlich der kleinen Arterien.

Dass die geringe Menge injicirter Emulsion etwa im Stande wäre den Blutdruck zu erhöhen, widerlegt jeder etwas länger dauernde Manometerversuch; denn anstatt durch die schnell hinter einander verabfolgten und sich so summirenden Flüssigkeitsquantitäten am Schluss des Versuchs zu einem Maximum emporzusteigen, ist der Blutdruck da vielmehr = 0, und schon in der zweiten Hälfte des Versuchs niedriger als zu Anfang desselben. Also ist

die vermehrte Blutflüssigkeit als Ursache des ansteigenden Druckes von vornherein auszuschliessen.

Eine verstärkte Herzthätigkeit resp. vermehrte Pulsfrequenz wird hervorgebracht 1) durch Reizung des Herzfleisches selbst, 2) durch Reizung der intercardialen Ganglien, 3) durch Reizung des Sympathicus resp. der Medulla oblongata oder des Halsmarks, 4) durch Lähmung der beiden Vagi. Auf den ersten Blick hat allerdings die Vermuthung, dass die Erhöhung des Blutdrucks von vermehrter Pulsfrequenz abhängt, etwas für sich, da fast regelmässig, wie ich später noch ausführlicher erörtern werde, die Pulsfrequenz parallel mit dem Ansteigen des Blutdrucks zunimmt. Ja in zwei Versuchen trat diese Erscheinung in so frappanter Weise auf, dass nicht blos zunächst mit dem Ansteigen des Blutdrucks die Pulsfrequenz vermehrt war, und bald darauf mit dem Absinken des ersteren auch eine Verminderung der letzteren eintrat, sondern dieses Phänomen sich von neuem wiederholte und in derselben Regelmässigkeit abspielte. Wie gesagt, dies frappirte mich ungemein, und ich glaubte unbedingt einen causalen Zusammenhang zwischen Blutdruck und Puls gefunden zu haben. Noch mehr wurde ich in meiner Vermuthung bestärkt, als ich nach den oben erwähnten Injectionen grosser Dosen mit dem Sinken des Blutdrucks auch eine Retardation des Pulses Hand in Hand gehen sah.

Um diesem scheinbar bestehenden Causalnexus auf die Spur zu kommen, suchte ich die Wirkung der beiden Vagi auf das Herz während der Senfölinjectionen auszuschalten, indem ich sie vor Beginn des Versuchs frei präparirte, dann nach 2—4 vorausgeschickten Injectionen durchschnitt, um nun weiter injicirend die eventuell veränderten Erscheinungen in den bisher constatirten typischen Blutdruckschwankungen zu beobachten. War das Ansteigen des Blutdrucks durch Vaguslähmung verursacht, so musste nach beiderseitiger Durchschneidung desselben der Blutdruck, wie es ja immer geschieht, nach einigem Steigen eine constante Höhe behalten und nach den Injectionen nirgends welche Schwankungen erleiden. Viermal wurde die Vagusdiscision vorgenommnn und viermal überzeugte ich mich

vom Gegentheil meiner Vermuthung: Der Blutdruck stieg und fiel typisch wie zuvor, und der Puls wurde, nachdem er in Folge der Vagusdurchschneidung eine bestimmte Frequenz angenommen hatte, durch die Injectionen nach wie vor beschleunigt. Von einer Lähmung des Vagus hing also die Erhöhung des Blutdrucks nach den Senfölinjectionen nicht ab.

Die sympathischen Fasern, die den Puls beschleunigen können, treten theils in Form des den Vagus begleitenden Halsstammes, theils aus dem untersten Hals- und obersten Brustganglion unmittelbar (mittelbar aus dem Halsmark und der Medulla oblongata) an das Herz heran. Waren sie es, die durch die Vermehrung der Pulsfrequenz den Blutdruck erhöhten, so mussten nach der Trennung des Herzens von allen sympathischen Fasern die früher gemachten Beobachtungen ausbleiben, d. h. der Puls durfte nach den Injectionen nicht beschleunigt und der Blutdruck nicht erhöht werden. Nach Durchschneidung des den Vagus begleitenden Hals-sympathicus, welche viermal immer gleichzeitig mit der Vagusdiscision ausgeführt wurde, trat keine Abweichung von dem typischen Steigen und Sinken des Blutdrucks ein. Die vom ersten Brust- und letzten Halsganglion zum Herzen tretenden Fasern würden nach Exstirpation dieser Ganglien aufs Herz unwirksam werden. Doch da genannte Fasern zum grössten Theil erst aus dem Halsmark in die Ganglien eintreten, andererseits aber das möglichst schonende Aufsuchen der letzteren an lebenden Thieren mit sehr grossen Schwierigkeiten verknüpft ist, so zog ich es vor die restirenden Sympathicusfasern dadurch für das Herz irrelevant zu machen, dass ich sie durch die *Halsmarksdurchschneidung* von ihrem Centrum trennte. Diese Operation wurde nach einem transversalen Hautschnitt mit dem Scalpell in der Gegend des 6. Halswirbels mittelst einer scharfen Knochenzange durch die Muskeln hindurch ausgeführt und künstliche Respiration eingeleitet. Was ich erwartet hatte, trat ein: Der Blutdruck stellte sich nach einem auf den Reiz der Durchschneidung zurückzubeziehenden starken Ansteigen auf einer mittleren Höhe, tiefer als zuvor, ein und *beharrte nun trotz fortgesetzter Injectionen unbeweglich auf diesem*

Standpunkte, bis er allmählich letal absank. Dies beobachtete ich an einem 5500 Gramm schweren Hunde und an einer 1490 Gramm schweren Katze. Doch eins fiel mir bei beiden Versuchen auf: Die Pulsfrequenz, die bei dem Hundeversuche kurz nach der Durchschneidung = 116 in 1 Min. war, wurde bei fortgesetzten Injectionen auf 156, und bei dem Katzenversuche von 144 auf „sehr frequent, nicht zählbar“, wie es im Protokoll heisst, gesteigert. *Also bleibt der Blutdruck nach Rückenmarksdurchschneidung bei intravenöser Senfölapplcation unverändert*, während die Herzthätigkeit nicht nur nicht ab- sondern stetig zunimmt. Wie lässt sich das miteinander vereinbaren? Ich musste mir jetzt gestehen, dass die Veränderungen des Blutdrucks auf keinen Fall von einer vermehrten Herzthätigkeit abhingen, so wahrscheinlich mir auch letzteres erst war. Die beiden andern oben erwähnten Factoren, welche die Pulsfrequenz erhöhen können, hier weiter zu berücksichtigen, schien mir deshalb für den vorliegenden Zweck völlig überflüssig zu sein, da ja trotz vermehrter Pulsfrequenz der Blutdruck constant blieb.

Es musste ein anderes in der Medulla oblongata liegendes Centrum sein, das dem Senföle zum Angriffspunkte diene und nach der Halsmarksdurchschneidung von seiner Wirkung auf den Körper ausgeschlossen wurde. Ich ging deshalb vertrauensvoll zur Untersuchung des dritten und letzten von mir aufgestellten Punktes über, wodurch der Blutdruck erhöht werden könnte, zur Untersuchung der *Contractionen der peripheren Gefässe*. Die kleinen Arterien können auf zweierlei Weise zur Contraction gebracht werden, einmal durch Reizung der peripheren Enden der vasomotorischen Nerven, dann durch Reizung des vasomotorischen Centrums in der Medulla obl. Was von beiden hier als richtig aufzunehmen ist, darüber hat schon die Halsmarksdurchschneidung entschieden: *Es ist das vasomotorische Centrum in der Medulla oblongata, welches durch das ins Blut injicirte Senföl gereizt resp. gelähmt wird.*

Alle früher aufgezählten Resultate und Erscheinungen, die ich an den unter der Wirkung des Senföls stehenden Thieren beobachtete, lassen sich vollständig damit in Zu-

sammenhang bringen und erklären. Durch eine kleine oder mittlere ins Blut gespritzte Dosis Senföl wird obiges Centrum gereizt, es tritt Contraction sämmtlicher kleinen Arterien ein, und der Blutdruck steigt. Doch bald folgt auf die Erregung eine Ermüdung des Centrums, also ein Sinken des Drucks. Lässt man aber nun, ehe durch die Ermüdung die ursprüngliche Höhe des Blutdrucks wieder erreicht ist, in kurzen Pausen immer neue Reize folgen, so addiren sich die Effecte der letzteren, d. h. der Druck wird bei jeder folgenden Injection immer höher getrieben. Doch wie sich z. B. der Magen des Potators so an den Alkohol gewöhnt, dass ihm die bisherigen Quantitäten nicht mehr als zulängliches Stomachicum genügen, und er zur hinreichenden Absonderung des Magensaftes immer grössere Mengen fordert, so gewöhnt sich auch das vasomotorische Centrum an die Reizung durch das Senföl und reagirt nach derselben Dosis nicht mehr mit einer so starken Erhöhung des Blutdrucks als zu Anfang des Versuches. Erst wenn man grössere Dosen injicirt, erzielt man wieder ein höheres Ansteigen desselben. Doch geht dies nur bis zu einem gewissen Grade so fort: schliesslich wird das Centrum durch die starken Senföldosen völlig gelähmt, und es reagirt selbst auf die stärksten nicht mehr. Eine maximale Erweiterung der kleinen Arterien und somit ein totales Sinken des Blutdrucks sind die Folge davon. Ebenso ist das vorübergehende Absinken des Drucks nach Injectionen von verhältnissmässig grossen Dosen auf eine momentane Lähmung des vasomotorischen Centrums zurückzubeziehen, wovon es sich jedoch oft wieder erholen kann. Schliesslich gewöhnt es sich insofern auch an diese Dosen, als letztere nicht mehr im Stande sind eine Lähmung, wohl aber noch eine Reizung desselben hervorzubringen. Dass auch hier bei fortgesetzten Injectionen endlich eine totale Lähmung eintritt, bedarf wohl keiner besonderen Erörterung.

Zum Schluss dieses Kapitels habe ich noch zu erwähnen, dass bei 4 Manometerversuchen wegen kurz nach den Injectionen auftretender Krämpfe, die in dem Kapitel über „die Wirkung des Senföls auf das Nervensystem“ ihre nähere Erörterung finden werden, die Thiere, nämlich 2 Hunde

und 2 Katzen, curarisirt wurden, nachdem künstliche Respiration eingeleitet worden war. Auf die Senfölwirkung hatte dies in Betreff des Blutdrucks absolut keinen Einfluss.

Einen Unterschied in den Wirkungen des natürlich und des künstlich dargestellten Senföls habe ich bei den Blutdruckversuchen nicht constatiren können.

B. Die Wirkungen des Senföls auf den Puls.

Wenn wir im vorigen Kapitel bestimmte Beziehungen zwischen den Veränderungen des Blutdrucks und denen des Pulses erwähnten, so ist damit durchaus nicht gesagt, dass sich diese bei allen Versuchen constatiren liessen. Der Puls verhält sich bei der Senfölintoxication viel unregelmässiger als der Blutdruck, und lässt sich hier nicht, wie man es bei letzterem konnte, ein so bestimmter Typus der Veränderungen durchgehend beobachten.

Unter den 12 Versuchen, die zur Prüfung der Senfölwirkung auf den Puls angestellt wurden, konnte ich fünfmal eine mit der steigenden Anzahl der Injectionen parallel gehende Vermehrung der Pulsfrequenz constatiren, die sich bis zu einem gewissen Maximum steigerte, nur kurze Zeit auf demselben verharnte und dann mit derselben Regelmässigkeit im Verlauf der Injectionen abnahm bis zum Stillstand der Respiration.

Andere zwei Fälle zeigten ebenfalls diese Vermehrung und nachfolgende Verminderung, jedoch wiederholte sich hier dieser Typus noch einmal, und wurde der zum zweiten Male verlangsamte Puls dadurch, dass die sistirte natürliche Respiration durch künstliche Athmung wieder wachgerufen wurde, zum dritten Male beschleunigt, bis die Frequenz durch neuen Respirationsstillstand letal absank.

In den fünf restirenden Versuchen trat nach verhältnissmässig grossen Dosen kurz nach der Injection eine Verlangsamung und Verstärkung des Pulses ein, welche bald einer Beschleunigung und Verminderung der Intensität desselben Platz machte, jedoch so, dass die vor der Injection bestehende Frequenz nicht wieder erreicht wurde, und also mit der steigenden Zahl der Injectionen proportional eine

Verminderung der Pulsfrequenz resultirte. Allmählich folgte ein Stadium der Unregelmässigkeit, die sich in einzelnen Fällen dadurch documentirte, dass der Puls unabhängig von den Injectionen bald schneller, bald langsamer war, in andern dadurch, dass bisweilen ein diastolischer Herzstillstand von einigen Sekunden eintrat, dem zuerst langsame, dann schnelle Pulsationen folgten. Aus diesem Stadium ging endlich ein drittes hervor, das sich durch allmähliches constantes Ansteigen der Pulsfrequenz auszeichnete, jedoch nicht frei war von Arythmie und schliesslich meistens mit plötzlichem Absinken endigte.

Die hier geschilderten Erscheinungen traten sehr eklatant an einem 1990 Gramm schweren Kaninchen hervor, welches alle Minuten 1,0 Cbctr. einer $\frac{1}{5}\%$ igen Senföl-emulsion in die Vene gespritzt bekam. Wie ich bereits oben erwähnte, ist diese Dosis für ein Kaninchen schon ziemlich gross. Der Puls wurde gleich von Anfang an nach den Injectionen langsamer und ging allmählich von 268 auf 212 in 1 Minute herab. Sofort nach einer solchen Injection konnte ich sogar nur 25 Pulsschläge in $\frac{1}{4}$ Min. (= 100 in 1 Min.) constatiren, die jedoch nach circa $\frac{3}{4}$ Min. wieder bis auf 53 in $\frac{1}{4}$ Min. (= 212 in 1 Min.) stiegen. Bei weiter fortgesetzten Injectionen fing der Puls an bisweilen auszubleiben, und nur allmählich stellten sich wieder zunächst langsame, dann mässig frequente Pulsationen ein. Im Allgemeinen war jedoch die Frequenz auf 132 in 1 Min. herabgesunken, und starke Arythmie, selbst in den Injectionspausen, vorhanden. Bei noch weiteren Injectionen aber nahm der Puls wieder eine gewisse Regelmässigkeit an und wurde bis zu 248 in 1 Min. beschleunigt, wo er plötzlich nach einem Tetanusanfälle auf 104 und von da letal absank. — In einem andern Falle dieser Art sah ich im Stadium der Arythmie und beginnenden Beschleunigung auch Dicrotismus und Tricrotismus auftreten.

Ein ebenfalls zu der letzten Gruppe zu rechnender Versuch, bei welchem einem 8 Kilogramm schweren Hunde alle 1—3 Minuten 2—4 Cbctr. zuerst einer $\frac{1}{2}\%$ igen, dann einer 1% igen Senföl-emulsion ins Blut gespritzt wurden,

zeigte eine besondere Abweichung von den andern. Es ging nämlich die Pulsfrequenz gleich von vornherein nicht herunter, sondern stieg und zwar so, dass die nach der jedesmaligen Verlangsamung eintretende Beschleunigung die vor der Injection bestehende Frequenz überstieg und nach 30 Injectionen die ursprüngliche Pulszahl 56 auf 240 in 1 Min. erhöht wurde. Von da ab trat nur ganz allmählich eine Verlangsamung ein, so dass die Frequenz nach der 45. Injection auf 120 und nach der 49. Injection auf 100 in 1 Min. reducirt war. Dann stieg der Puls plötzlich nach 2 Injectionen noch einmal auf 168, um in 2 Minuten zugleich mit der Respiration = 0 zu werden.

Dieser Hund und dann noch ein 910 Gramm schweres Kaninchen, das 25,0 Cbctr. einer 5%igen Senfölemulsion mittelst eines per os eingeführten elastischen Katheters auf einmal in den Magen gespritzt bekommen hatte, sind übrigens die einzigen Thiere, bei welchen ich gleichzeitig mit dem Aufhören der Respiration Herzstillstand beobachtete und auf mechanische und thermische Reize vollständige Unerregbarkeit des Herzfleisches constatirte. In allen andern Fällen überdauerte der Puls die Respiration nicht bloss Minuten, sondern Stunden lang, und wenn schliesslich Herzstillstand erfolgte, so waren selbst an dem in toto herausgeschnittenen Herzen durch mechanische oder thermische Reize noch Contraktionen auszulösen. So beobachtete ich bei einer 2100 Gramm schweren Katze, welche in Zeit von 1 Stunde und 20 Minuten nach und nach 44,0 Cbctr. einer $\frac{1}{5}$ %igen Senfölemulsion (circa = 0,09 Senföl) ins Blut injicirt bekommen hatte, $5\frac{1}{2}$ Stunde nach Aufhören der Respiration, während welcher Zeit das Thier regungslos dalag, bei Eröffnung des Thorax noch lange rhythmische und kräftige, zuletzt allerdings nur schwache, unrythmische Pulsationen des Herzens. Es wurde selbstverständlich künstliche Respiration dabei unterhalten. Langes Pulsiren des Herzens nach Aufhören der Respiration fand auch bei solchen Thieren (Ratten, Hamstern) statt, denen das Senföl zu 5—10 Tropfen pure in Dampfform auf dem Wege der Inhalation beigebracht worden war. So hatte ein Hamster 25 Minuten nach dem Respirations-

stillstand bei Eröffnung des Thorax noch 180 rhythmische Pulsschläge in 1 Min. Sehr häufig konnte ich selbst noch bei ziemlich weit vorgeschrittener Todtenstarre, die übrigens beim Senföltode bald eintritt, rhythmische Contractionen des Herzens im geöffneten Thorax wahrnehmen. — Die Arrhythmie des Pulses, die sich so oft während der Injectionen zeigte, war meistens nach dem Aufhören der Respiration, wo gewöhnlich auch die Injectionen sistirt wurden, wieder verschwunden, und beobachtete ich sie besonders selten bei geöffnetem Thorax.

Von den *Ursachen, die eventuell diesen Veränderungen des Pulses zu Grunde liegen* könnten, haben wir schon in dem Kapitel über den Blutdruck zwei ausgeschlossen: 1) Lähmung des Vagus und 2) Reizung der Sympathicusfasern des Herzens durch das Senföl. Von den zwei noch möglichen Ursachen, nämlich einer Reizung des Herzfleisches und einer Reizung der intercardialen Ganglien, ist erstere deshalb nicht anzuerkennen, weil nach erfolgtem Herzstillstand durch mechanische (Klopfen, Stechen, Einschnneiden) und thermische (heisses Wasser) Reize noch Contractionen ausgelöst werden konnten. Wäre das Herzfleisch der Angriffspunkt des Senföls, so müsste man einen Stillstand des Herzens als Folge der durch das Senföl nach wiederholten Reizen bewirkten Lähmung des Herzfleisches ansehen, und die Erregbarkeit des letztern = 0 sein. Es bleibt aber, wie ich mich (mit Ausnahme obiger zwei Fälle) immer überzeugen konnte, intact, und gelingt es stets noch nach dem Stillstand das Herz zur Contraction zu bringen. *Deshalb bleibt nichts weiter übrig, als die intercardialen Ganglien für den Angriffspunkt des Senföls zu erklären.*

Wir unterscheiden 2 Arten von Ganglien im Herzen, die musculomotorischen, welche mit den Sympathicusfasern in Verbindung stehen und durch Erregung den Puls beschleunigen, und die regulomotorischen mit den Vagusfasern verbundenen, die auf Reize den Puls verlangsamen. Beide Arten werden vom Senföl angegriffen, jedoch von ungleichen Dosen desselben.

Kleine ins Blut injicirte Dosen reizen die musculomotorischen Ganglien und beschleunigen somit den Puls, wäh-

rend die regulomotorischen davon unbeeinflusst bleiben. Erst wenn durch die längere Zeit fortgesetzten Injectionen das Blut mit einer gewissen Quantität Senföl geschwängert ist, so dass man von der Wirkung grosser Dosen sprechen kann, dann werden auch die regulomotorischen Ganglien gereizt und zwar stärker als die nunmehr schon gegen das Senföl etwas abgestumpften musculomotorischen, und es tritt Verlangsamung des Pulses ein. Gleich hier will ich aber bemerken, dass diese Verlangsamung nicht etwa erst mittelbar durch den Vagus herbeigeführt wird — denn sie tritt auch bei durchschnittenen Vagis ein —, sondern unmittelbar durch Erregung der regulomotorischen Ganglien selbst. Diese Reizung kann so stark werden, dass die Pulsfrequenz unter die Norm herabsinkt und sich nicht wieder erhebt. Bisweilen aber scheinen die regulomotorischen Ganglien durch weiter fortgesetzte (sich addirende) Dosen bald gelähmt zu werden, während die musculomotorischen, die gegen die schwachen und mittleren Reize des Senföls allmählich etwas abgestumpft wurden, durch den jetzt vermehrten Senfölgelhalt des Blutes, also auf die grossen Dosen mit einer Wiederbeschleunigung des Pulses reagiren. Sind endlich durch sehr grosse Dosen auch die musculomotorischen Ganglien gelähmt, so sinkt die Pulsfrequenz rapid letal ab.

Bei den oben von mir zuletzt erwähnten 5 Fällen, wo gleich von vorn herein grosse Dosen injicirt wurden, werden die regulomotorischen Ganglien gleich von Anfang an durch jede Injection gereizt und der Puls verlangsamt, während die musculomotorischen eine vorübergehende oberflächliche Lähmung erfahren. Bald aber werden durch fortgesetzte Injectionen grosser Dosen die regulomotorischen Ganglien gelähmt, während die musculomotorischen jetzt gegen das Senföl weniger empfindlich und so an die Einwirkung der grossen Dosen gewöhnt sind, dass sie dadurch nicht mehr gelähmt, wohl aber noch gereizt werden. Die Folge davon ist eine Zunahme der Pulsfrequenz, die sich bis zu einem Maximum steigert und nach schliesslicher Lähmung auch dieser Ganglien letal absinkt. Die Unregelmässigkeiten des Pulses während des Uebergangsstadiums

sind aus einem Wettstreit der beiden Gruppen von Ganglien zu erklären, indem nämlich bald diese bald jene Gruppe mehr gereizt resp. gelähmt wird.

Die Erscheinungen in der Pulsfrequenz bei dem oben erwähnten Hundeversuche, wobei der Puls gleich von vorn herein nach jeder Injection einer grossen Dose zunächst verlangsamt, dann aber schneller wird als vor der Injection, so dass trotz grosser Dosen gleich zu Anfang des Versuchs eine Zunahme der Pulsfrequenz constatirt werden kann, sind folgendermassen zu erklären. Die injicirte Dosis Senföl ist einerseits gross genug, um die regulomotorischen Ganglien zu reizen und eine Verlangsamung des Pulses herbeizuführen, andererseits aber nicht so gross, dass sie eine erhebliche Lähmung der musculomotorischen Ganglien hervorbrächte. Diese Lähmung ist vielmehr nur so oberflächlich und minimal, dass sie bald verwischt wird und in eine der Dosis entsprechende starke Reizung der musculomotorischen Ganglien übergeht, welche sogar die der regulomotorischen nicht bloss compensirt, sondern überwindet und somit den Puls beschleunigt. Bald werden die regulomotorischen Ganglien durch Fortsetzung der starken Dosen gelähmt, während die gegen das Senföl viel resistenteren musculomotorischen Ganglien durch die verstärkten Dosen immer noch gereizt werden. Somit fällt nach den Injectionen einerseits die sofortige Verlangsamung des Pulses weg, andererseits wird die zunehmende Frequenz immer noch vermehrt. Ist ein Maximum erreicht, so nimmt die Frequenz in Folge einer nun auch die musculomotorischen Ganglien allmählich ergreifenden Lähmung ab, um kurz vor der totalen Lähmung plötzlich noch einmal zu steigen und dann auf Null herabzusinken. In diesem Falle ist nach Eröffnung des Thorax das Herz auf mechanische und thermische Reize unerregbar zum Zeichen dafür, dass durch das an Senföl stark concentrirte Blut schliesslich auch das Herzfleisch selbst angegriffen werden kann.

Die hier aufgestellte Theorie von der ungleichen Erregbarkeit der beiden Gangliengruppen im Herzen scheinen mir die Pulsveränderungen bei der Senfölintoxication einigermaßen zu erklären, obwohl es immerhin ein Räthsel bleibt,

weshalb einerseits die musculomotorischen Ganglien schon von kleinen und die regulomotorischen von grössern Dosen gereizt werden, andererseits aber die ersteren viel länger erregbar bleiben als die letztern.

C. Die Wirkungen des Senföls auf die Respiration.

Die Erscheinungen der Senfölintoxication, denen dieses Kapitel gewidmet ist, bin ich in der glücklichen Lage, sämmtlich an einem einzigen Versuche demonstrieren zu können, und halte ich es deshalb für angemessen, die Resultate desselben gewissermassen als Ueberblick und Typus der Respirationsveränderungen hier vor auszuschicken.

Ein Kaninchen von 1300 Gramm Körpergewicht bekommt circa alle Minuten 1,0 Cbctr. einer $\frac{1}{5}\%$ igen Senfölemulsion ins Blut gespritzt. Nach jeder Injection wird die Respiration ziemlich stark beschleunigt und bleibt es bis zur nächsten, wo sich eine neue Beschleunigung hinzudirt. So steigt während der ersten sieben Injectionen die Respirationsfrequenz binnen 8 Minuten von 56 auf 256 in 1 Minute. Von der VIII. Injection ab verbindet sich die kurz nach jeder Injection auftretende Beschleunigung mit einer zunehmenden Abflachung der Respirationen und geht bald in einen 3—5 Secunden dauernden vollständigen Respirationsstillstand über, wobei der Thorax in Inspirationsstellung verharret. Dann folgen sehr tiefe, angestrengte, mit allgemeinen Krämpfen verbundene Inspirationen, die endlich einer äusserst frequenten Respiration Platz machen. Dieser Complex von Erscheinungen wiederholt sich bei den folgenden Injectionen in derselben Reihenfolge. Der Thorax behält die Inspirationsstellung bis zu einem gewissen Grade dauernd bei. Von Injection X ab übertrifft aber die Frequenz nach jeder folgenden Injection nicht mehr die der vorhergehenden, sondern bleibt im Gegentheil hinter selbiger zurück, und so sinkt im Verlauf der 4 nächsten Injectionen die Respiration von 272 auf 128 pro Minute herab. Unter fortgesetzter stetiger Abnahme tritt auch Unregelmässigkeit in der Respirationsfrequenz und eine Abweichung von dem zuletzt geschilderten Typus insofern ein, als sofort nach

der Injection keine Beschleunigung mit Uebergang in Respirationsstillstand und folgenden tiefen, dann oberflächlichen und frequenten Respirationen eintritt, sondern die tiefen Respirationen der Injection auf dem Fusse folgen und zu Ende der Injectionsphase beschleunigt werden. Der Inspirationsstillstand fällt bisweilen aus. Plötzlich führt ein Tetanusanfall einen 5minütlichen Stillstand der spontanen Respiration herbei, die durch künstliche Athmung mittelst des Blasebalgs wieder wach gerufen wird. Die Respirationsfrequenz beträgt jetzt nur noch 84 in 1 Minute. Seit diesem Tetanusanfall scheinen die Injectionen nur noch wenig Einfluss auf die Respiration zu haben. Diese bleibt ruhig, regelmässig und 20 Minuten lang constant (84 in 1 Minute); doch wird sie beschwert und angestrengt. Schliesslich nach Injection LI sinkt sie plötzlich auf Null herab. Alle Reflexe, wovon ausführlicher im nächsten Kapitel die Rede sein wird, sind erloschen, trotzdem gelingt es durch 1 Minute lang fortgesetzte künstliche Respiration die spontane wieder wach zu rufen und sie auf 12 in 1 Minute zu bringen, wobei die Reflexerregbarkeit immer noch gleich Null ist. Nach 3 Minuten aber ist die Respiration von neuem erloschen und bleibt es trotz des wieder in Thätigkeit gesetzten Blasebalgs.

Dieser Versuch ist also, wie wir sehen, voll der verschiedensten Respirationsphänomene, deren einzelne wieder in besondern Versuchen besonders charakterisirt hervortreten. Unter den 25 mit Senföl vergifteten Thieren, bei welchen ich die Respiration beobachtete, fand ich am häufigsten zunächst eine Beschleunigung, wobei öfter vorübergehender Inspirationsstillstand eintrat, dann ein kurzes Maximum mit geringen Schwankungen und Unregelmässigkeiten, endlich eine Verlangsamung der Frequenz mit zunehmenden Beschwerden. Die Anstrengungen beim Athmen steigerten sich bald colossal und schliesslich erlosch die Respiration ganz. An Stelle der anfänglich sofort nach der Injection eintretenden Beschleunigung der Respiration zeigte sich in einzelnen Fällen eine starke Verlangsamung, die aber nach $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ minütlicher Dauer plötzlich in eine enorme Frequenz überging, so dass also auch auf diese

Weise mit der wachsenden Anzahl der Injectionen eine Beschleunigung der Respiration zu Stande kam. Noch seltener nahm gleich nach den ersten Injectionen die Athemfrequenz, wenn auch sehr langsam und allmählich, doch stetig ab, ohne auch nur vorübergehend beschleunigt zu werden, wurde in der 2. Hälfte des Versuchs sehr unregelmässig und wiederholt, zunächst einige Sekunden später Minuten lang unterbrochen, bis sie schliesslich trotz künstlicher Respiration nicht wiederkehrte.

Sehr interessant sind *die vorübergehenden Respirationsstillstände*, die namentlich bei Injectionen ins Blut, niemals bei subcutanen Injectionen oder bei Einspritzungen in den Magen oder endlich bei Inhalationen beobachtet wurden. Eingeleitet werden sie meist mit äusserst frequenten und immer flachern Inspirationen und noch oberflächlichern Expirationen, welche endlich unmerklich verschwinden und den Thorax in Inspirationsstellung stehen lassen. Das Thier verhält sich während des Respirationsstillstandes ganz ruhig, beim Wiederbeginn der Athmung aber, die bald ebenso oberflächlich und frequent wie sie aufhörte, bald sehr tief und heftig wieder eintritt, wird es sehr unruhig und bekommt meist Zuckungen und Krämpfe. Die Extremitätenmuskeln sind während des Respirationsstillstandes schlaff und nicht etwa tetanisch contrahirt. Man darf also nicht annehmen, dass die krampfhafte Inspirationsstellung des Thorax immer nur eine Theilerscheinung eines allgemeinen Tetanus wäre. Andererseits versteht es sich natürlich von selbst, dass bei allgemeiner tetanischer Muskelstarre auch die Athemmuskeln participiren, und so ein Respirationsstillstand erfolgen muss. Dauert ein solcher athemloser Zustand nur einige Sekunden oder 1 Minute, so kehrt die spontane Respiration meist ohne künstliche wieder. Gehen aber mehrere Minuten darüber hin, so muss man zum Blasebalg greifen, wenn man das Thier wieder ins Leben zurückrufen will. Das ist mir sehr oft gelungen bei 5- bis 10minütlichem Respirationsstillstand. Kurz vor oder nach einem solchen länger dauernden Respirationsstillstand ist die Reflexerregbarkeit vollständig erloschen und bleibt es meistens auch noch, wenn er vorüber ist.

Bei einer 1410 Gramm schweren Katze, welche 27 Injectionen von je 1,0 bis 2,0 Cbctr. einer $\frac{1}{5}\%$ igen Senföl-emulsion ins Blut bekam, kehrte nach einem 55 Minuten langem Respirationsstillstand, während welcher Zeit ununterbrochen mit dem Blasebalg künstlich geathmet wurde, die spontane Respiration zunächst sehr langsam und schwach, wobei noch mit dem Blasebalg nachgeholfen werden musste, bald aber so kräftig wieder, dass letzteres nicht mehr nöthig war und selbst das Thier wieder anfang per reflexum zu reagiren. Nach $1\frac{1}{2}$ stündiger ruhiger, normaler Athmung wurden die Inspirationen, deren das Thier 44 in 1 Minute machte, wegen Ansammlung von Schleim in der Trachea, rasselnd und beschwert, und die Reflexe verschwanden wieder. Es wurde von neuem künstliche Respiration eingeleitet und das Thier, da seine Temperatur (wovon später) bis auf 27° C. herabgesunken war, in Watte gepackt. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde athmete das Thier immer noch spontan mit, jedoch nur ungenügend, kurz und krampfhaft. Es machte jetzt 40 Respirationen in 1 Minute. Da die Temperatur trotz der Watte auf 23° C. herabgesunken war, wurde es hinter den warmen Ofen gesetzt und seiner spontanen Respiration überlassen. Wie vorauszusehen war, erfolgte der Tod theils durch Erstickung, theils durch zu starke Abkühlung. Bei der Section fand sich massenhafter Schleim und Schaum in den Bronchien.

In den meisten Versuchen nehmen diese Respirationsstillstände im Verlauf der Injectionen an Länge zu, in andern aber verlieren sie sich und werden nur durch verlangsamte, tiefe Respirationen vertreten. Nach weit vorgeschrittener Intoxication, besonders wenn schon wiederholt Tetanusanfälle auftraten, schwächt sich der Einfluss der Injectionen auf die Respiration beträchtlich ab, und nimmt letztere einen mehr regelmässigen Charakter an. Dabei ist sie aber sehr beschwert und krampfhaft angestrengt, besonders die Expiration, welche den in Inspirationsstellung verharrenden Thorax mit Aufbietung aller accessori-schen Expirationsmuskeln zu verkleinern sucht. Dies trat besonders an dem schon früher erwähnten 8 Kilogramm schweren Hunde hervor, der zuletzt 3,0 Cbctr. einer 1% -

igen Senfölemulsion pro dosi ins Blut gespritzt bekam. Nachdem wiederholt vorübergehende Respirationsstillstände erfolgt waren, und der Thorax allmählich eine hochgradige Inspirationsstellung angenommen hatte, wurden die Expirationen so angestrengt, dass sich der Bauch tief einzog und auf diese Weise bei dem fast unbeweglichen, starren Thorax durch Contraction der Bauchmuskeln und Heraufdrängen der Bauchorgane gegen das Zwerchfell die Brusthöhle verkleinert und die Expiration bewerkstelligt wurde. Dabei erfolgten aber die Respirationen so rhythmisch, langsam und regelmässig aufeinander, wie man es nach einer Vagusdurchschneidung nicht besser hätte verlangen können. Plötzlich verschwand die Respiration und kehrte trotz des angewandten Elasebalges nicht wieder.

Das *Trachealrasseln* und die damit verbundene *Dyspnoe* ist besonders charakteristisch für die Inhalationsversuche. Wenn man ein kleineres Thier (Ratte, Hamster, mittleres Kaninchen) bis zur beginnenden Abnahme der Reflexerregbarkeit in der Senfölatmosphäre lässt, es aber dann (z. B. beim Umsinken auf die Seite) herausnimmt, so geht die Respiration meistens noch ganz leicht von statten. Das Thier erholt sich, sitzt wieder aufrecht auf allen Vieren, und man hegt die schönsten Hoffnungen dasselbe am Leben zu erhalten. Da beginnen die bekannten Rasselgeräusche, das Thier wird dyspnoisch und stirbt an Erstickung. Bei der Section findet man die Bronchien voll Schleim. Ich war zuerst geneigt diese Erscheinung als alleinige Folge des localen Senföltreizes auf die Schleimhaut des Respirationstractus anzusehen. Doch konnte ich mich später noch bei vielen Thieren, die das Senföl ins Blut, und bei einem Kaninchen, welches 25,0 Cbctr. einer 5%igen Senfölemulsion in den Magen bekommen hatte, von demselben Resultate überzeugen. Dass die locale Einwirkung des Senföls diese Erscheinungen steigert, ist selbstverständlich.

Während wir im vorigen Kapitel aus 4 eventuellen *Ursachen* der Pulsveränderungen die richtige auf dem Wege der Exclusion suchen mussten, so liegen uns *für die Respirationsveränderungen* deren nur 2 vor. Es handelt sich nämlich darum, ob das Athemcentrum direct durch das im Blute

circulirende Senföl angegriffen d. h. erregt resp. gelähmt wird, oder indirect durch den Vagus. Es kam deshalb darauf an, die Verbindung zwischen den Vagusendigungen in der Lunge und dem Athemcentrum in der Medulla oblongata aufzuheben, am besten mittelst Discision beider Vagi. Das geschah bei 3 Versuchen. Bei dem einen beobachtete ich im Verlauf der Injectionen ein Steigen der Respiration von 28 auf 44, bei den andern beiden von vorn herein eine continuirliche Abnahme der Athemfrequenz, wie ich sie nur noch einmal im Ganzen bei einer Katze mit intacten Vagis fand. Die Respirationsstillstände und Inspirationsstellungen des Thorax traten aber bei allen 3 Versuchen in derselben charakteristischen Weise wie sonst ein. Es lässt sich deshalb wohl mit Sicherheit annehmen, dass *das Athemcentrum direct vom Senföl angegriffen* wird.

Wir unterscheiden ein In- und ein Expirationscentrum. Beim normalen Athmen wird nur ersteres erregt, die Expiration ist eine mehr weniger passive. Das Inspirationscentrum nimmt man jetzt allgemein so construiert an: Die inspiratorischen Ganglien, welche vom Blute direct den Reiz empfangen, sind mit den motorischen, von denen die Inspirationsnerven ausgehen, durch Fasern verbunden, die den Reiz der ersteren nach den letzteren hinleiten. Zwischen beiden Gangliengruppen sind aber noch sog. Hemmungsganglien eingeschaltet, welche verhindern, dass zu kleine Reize übergeleitet werden zu den motorischen Ganglien. Der jedesmalige vom Blute kommende Reiz muss erst durch Addition kleiner Reize eine gewisse Grösse und Intensität erreicht haben, ehe er im Stande ist, die hemmende Kraft der eingeschalteten Ganglien zu überwinden und so zu den motorischen Ganglien zu gelangen.

Lassen wir diese Theorie auch für die Wirkungen des Senföls auf das Athemcentrum gelten, so erklären sich die dabei auftretenden Erscheinungen folgendermassen. Durch kleine ins Blut gespritzte Senföldosen werden die Ganglien des Inspirationscentrums gereizt, und die Intensität des Reizes wächst schneller zu der die Hemmungsganglien überwindenden Grösse heran als unter normalen Verhältnissen. Die Folge davon ist Beschleunigung der Respiration. Wird

der Senfölgehalt des Blutes durch wiederholte Injectionen vermehrt, so wird der Reiz desselben auf die Inspirationsganglien so stark, dass die Hemmungsganglien gar nicht mehr zur Function kommen. Die Leitung wird nicht mehr unterbrochen, sondern continuirlich strömt eine starke Erregung von den inspiratorischen zu den motorischen Ganglien über: es entsteht Inspirationstetanus. Allmählich schwächt sich der Reiz ab, die Hemmungsapparate kommen wieder zur Geltung, die rythmischen Respirationen kehren wieder. Bei weiter fortgesetzten Senfölinjectionen werden nun auch die Hemmungsganglien erregt, so dass immer grössere Reize der Inspirationsganglien nöthig werden, um die erhöhte Spannung in den Hemmungsapparaten zu überwinden. Hieraus erklärt sich die verlangsamte, aber sehr tiefe und heftige Respiration, die in der zweiten Hälfte vieler Versuche an Stelle des Respirationsstillstandes treten. Durch die fortwährende Zufuhr von Reizen gerathen die motorischen Ganglien in einen tonischen Erregungszustand, der eine mehr weniger hochgradige, dauernde Inspirationsstellung zur Folge hat. Diese tonische Erregung kann aber durch neu zugeführte Reize noch rhythmisch verstärkt, und so die mässig contrahirten Inspirationsmuskeln vorübergehend stärker contrahirt werden. Dass aus letztern Ursachen die Inspirationen schnappend und krampfhaft werden müssen, ist selbstverständlich. Doch nun fangen die inspiratorischen Ganglien an gelähmt und auf selbst starke Senföldosen nur noch schwach erregt zu werden, während die Hemmungsganglien nach jeder Injection noch sehr heftig in Erregung gerathen, und ziemlich lange Zeit verstreicht, ehe die schwachen Erregungen der inspiratorischen Ganglien durch Addition zu einer so starken herangewachsen, welche im Stande ist die Hemmung zu überwinden und zu den motorischen Ganglien zu gelangen. So lässt sich die zuletzt eintretende Verlangsamung der Respiration leicht erklären. Jetzt wird nun durch den starken Senfölgehalt des Blutes auch das Expirationscentrum gereizt, die Expirationsmuskeln arbeiten angestrengt, um den Raum des in Inspirationsstellung stehenden Thorax nur einigermaßen zu verkleinern. Schliesslich erfolgt eine totale Lähmung der

inspiratorischen Ganglien und die Respiration steht still. In einigen Fällen, namentlich in solchen, wo man immer möglichst kleine Dosen recht allmählich ins Blut spritzt, ist es möglich, das gelähmte Inspirationscentrum durch künstliche Respiration d. h. längere Zufuhr von Sauerstoff und allmähliche Ausscheidung des Senföls zu regeneriren. Dies gelang mir, wie ich schon oben erwähnte, sehr oft nach 5—10 Minuten, in seltenen Fällen nach längerer Zeit einmal sogar erst nach 55 Minuten. Dass nun die spontane Respiration trotzdem wieder erlischt, beruht auf Wiederlähmung des Athemcentrums, aber nicht durch das Senföl, sondern durch die in Folge des massenhaft sich ansammelnden Bronchialschleims und so unvollkommenen Gasaustausches sich im Blute anhäufende Kohlensäure.

Die in 3 Versuchen gleich zu Anfang auftretende stetige Abnahme der Athemfrequenz erklärt sich theils aus der Injection grosser Dosen, wodurch schon die Hemmungsganglien gereizt werden, theils aus einer besondern Empfindlichkeit der Versuchsthiere gegen selbst kleine Dosen Senföl.

Zum Schlusse dieses Kapitels habe ich noch hervorzuheben, dass bei allen Applicationsweisen des Senföls, selbst bei der subcutanen Injection, *die Expirationsluft nach Knoblauch und nicht, wie Mitscherlich will, nach Senföl riecht*. Ich habe die Mitscherlichschen Versuche mit Injection puren Senföls in den Magen (allerdings mittelst eines per os eingeführten elastischen Katheters) nachgemacht, jedoch nie Senfölgeruch, wohl aber starken Knoblauchgeruch des Athems constatiren können. Nur in einem Falle ging der anfängliche Knoblauchgeruch des Athems zuletzt in Senfölgeruch über, nämlich bei dem schon oft erwähnten Hunde, der sehr grosse Dosen (3,0 bis 5,0 Cbctr. einer 1 % igen Senfölemulsion) ins Blut bekommen hatte. Diese Erscheinung war mir um so interessanter, als ich durch Geiseler wusste, dass das Senföl durch gewisse Agentien in Knoblauchöl übergehen könnte. Sollte vielleicht das Blut die Eigenschaft haben, mittelst seiner chemischen Bestandtheile dies zu bewerkstelligen? Ich halte es für sehr wahrscheinlich. Was könnte dabei wohl das andere Spaltprodukt sein?

Das Senföl hat die chemische Formel $C \begin{Bmatrix} S \\ N. C^3H^5 \end{Bmatrix}$, das Knoblauchöl $(C^3H^5)^2S$. *Es liegt sehr nahe, dass nach Abscheidung des Knoblauchöls eine Cyanverbindung, vielleicht Blausäure zurückbleibt.* Da nach einigen Experimenten meiner Freunde, Dr. Kobert und Dr. Schreiber, über das Knoblauchöl letzteres sich ziemlich irrelevant auf den thierischen Organismus gezeigt hat, so bliebe hier vielleicht die Blausäure als wirksamer Bestandtheil übrig. Dass ich niemals die Blausäure durch den Geruch bei den Sectionen habe nachweisen können, ist noch kein Gegenbeweis gegen meine Annahme, da der starke Senföl- und Knoblauchgeruch einen so schwachen Geruch wie den der Blausäure nicht leicht aufkommen lässt. Für die Respirationerscheinungen passt diese Annahme ausgezeichnet, da Blausäure auch das Athemcentrum zuerst reizt, dann lähmt. Wir werden bei dem Kapitel über die Wirkungen des Senföls auf das Nervensystem zu diesem höchst interessanten Punkte zurückkommen.

D. Die Wirkungen des Senföls auf das Nervensystem.

Nach jeder *Injection von Senföl ins Gefässsystem* von Kaninchen, Hunden und Katzen treten constant *Krämpfe* auf, die proportional der verabfolgten Dosis alle Grade von den leichtesten Zuckungen an bis zum mehrminütlichen absoluten Tetanus repräsentiren können. Im Allgemeinen nehmen sie mit der steigenden Zahl der Injectionen an Intensität zu, und kommt es um so eher zu ausgesprochenen *tetanischen Anfällen*, je grösser die Dosen sind und je schneller hintereinander sie applicirt werden. Bisweilen, besonders bei kleinen und weniger kräftigen Thieren, erfolgt durch einen solchen Tetanus der Tod ähnlich wie nach der Strychninvergiftung. Ein Respirationsstillstand ist selbstverständlich immer, auch bei grossen Thieren, damit verbunden und dauert bisweilen über den Tetanusanfall hinaus fort, doch kann durch künstliche Athmung die spontane meist wieder zurückgerufen werden. Die Thiere sind in

diesem Stadium sehr aufgeregt und reagiren auf die leiseste Berührung, ja auf blosses Anblasen mit Zusammenzucken der gesammten Körpermusculatur und nicht selten mit einem Tetanus. Schliesslich treten die Anfälle auch spontan in den Injectionspausen ein, und gesellt sich zu dem Tetanus auch Opisthotonus und Trismus. Etwas kräftigere Thiere gelangen nach Ueberwindung mehrerer solcher stärkern Anfälle in ein Stadium der Depression. Statt der tetanischen Krämpfe treten dann nach den Injectionen nur noch klonische auf, die endlich nur noch durch leichte Zuckungen oder langsame Bewegungen der Extremitäten markirt werden. Die im ersten (Excitations-) Stadium erhöhte Reflexerregbarkeit nimmt rapide ab: Die Thiere zucken nicht mehr, wenn man die Extremitäten kneipt. Ja man kann selbst mit dem Messer in die letztern einschneiden, ohne auch nur eine Spur von Bewegungen wahrzunehmen. Diese Reflexlosigkeit beginnt meist zuerst an den hintern Extremitäten und geht dann auf die vordern über; am längsten bleibt der Cornealreflex intact. Die Respiration erlischt immer erst nach dem Eintritt der Reflexlosigkeit, kann sich aber sehr lange neben der letztern halten. So bestand sie bei dem bekannten 8 Kilogramm schweren Hunde noch 49 Minuten lang nach dem Verschwinden der Reflexerregbarkeit der Extremitäten fort, während der Cornealreflex erst 2 Minuten vor dem letalen Respirationsstillstand erlosch. Wenn es auch, wie wir schon im vorigen Kapitel sahen, öfter gelingt, bei bestehender Respiration- und Reflexlosigkeit die spontane Athmung durch künstliche wieder zurückzurufen, so ist mir dies jedoch mit der *total* erloschenen Reflexerregbarkeit nur einmal gelungen bei einem Versuche an einer Katze, den ich weiter unten ausführlicher mittheilen werde. Oefter allerdings sah ich die nur *herabgesetzten* Reflexe wieder zur Norm zurückkehren, aber die Thiere starben schliesslich doch noch theils an Erstickung theils an Abkühlung.

Sehr merkwürdig ist die Erscheinung, dass im Stadium der Reflexlosigkeit, wo doch selbst die stärksten peripheren Reize nicht mit den geringsten Zuckungen beantwortet werden, die Thiere öfter noch nach den Injectionen ausgesprochene

Tetanusanfälle bekommen oder sonst, auch ohne dass injicirt wird, ihre Extremitäten langsam, aber ziemlich ergiebig bewegen. Ja man beobachtet sogar bei totaler Reflexlosigkeit fortwährend Bewegungen der Ohren, der Zunge, der Augenlider, ja der Bulbi selbst. Das Thier schaut dabei ganz munter um sich wie normal, nur reagirt es weder an der Cornea, noch sonst am Kopfe, noch an den Extremitäten, selbst auf Messerstiche nicht. Bei einigen Kaninchen sah ich in einem Stadium, wo mechanische Reize der Extremitäten nicht mehr, wohl aber noch die der Cornea reflectorisch beantwortet wurden, wiederholt auf Reize des Maules und der Ohren die vordern Extremitäten zucken.

Bei den *Inhalationsversuchen* gestalten sich die Erscheinungen etwas anders. Vor allen Dingen verliert hier wegen localer Einwirkung des gasförmigen Senföls die Cornea sehr frühzeitig ihre Sensibilität. Die Thiere pflegen zuerst die Augen krampfhaft zuzukneifen, dann sie mit Thränen gefüllt perpetuirlich offen zu halten. Ferner treten sehr bald *Lähmungserscheinungen an den Extremitäten* ein, die mit Muskelzittern, Krämpfen und tetanischen Anfällen abwechseln. Die Thiere sinken wiederholt soporös auf die Seite, raffen sich aber im Anfange immer wieder auf. Allmählich strecken sie die Extremitäten und zwar die hintern zuerst, seitlich vom Rumpfe ab und sitzen in ganz ungeschickter Haltung da oder liegen auf dem Bauche oder auf der Seite. Werden sie dann aus der Senfölatmosphäre entfernt, so behalten sie die Seitenlage noch eine Zeit lang bei. Während dieses Lähmungsstadiums fängt ein solches Thier plötzlich an zu zittern, fällt auf den Rücken und hat den eclatantesten Tetanus, den man sich denken kann. Dies beobachtete ich bei einem Hamster, der 5 Tropfen puren Senföls zum Einathmen bekommen hatte, nach seiner Entfernung aus der Senfölatmosphäre fünfmal. Zuletzt bekam er das bekannte Trachealrasseln und starb. Bisweilen erfolgt nur ein, dann allerdings meist letaler Tetanus, wie ich es bei einer Ratte beobachtete. Mittlere Kaninchen können sich aus der herabgesetzten Reflexerregbarkeit wieder erholen. So wurde ein 625 Gramm schweres Kaninchen, das 8 Tropfen Senföl inhalirte, beim Umsinken auf

die Seite aus dem Inhalationsgefässe herausgenommen. Während es auch jetzt noch auf der Seite lag, bekam es klonische Krämpfe. Darauf nahm es allmählich Bauchlage ein und streckte die hintern Extremitäten seitlich vom Rumpfe ab. Nach einem neuen Krampfanfall trat das Trachealrasseln ein, wobei das Thier häufig *mit den Zähnen knirschte*, ein Symptom, welches ich bei allmählich eintretendem Senföltode, namentlich auch bei subcutanen Injectionen, sub finem vitae bei Kaninchen sehr häufig beobachtete. Nach einiger Zeit wurde die Seitenlage nicht mehr ertragen, das Thier fing wieder an sich langsam fortzubewegen und in Hasenstellung dazusitzen. Die Reflexe waren normal ausser dem der Cornea. Doch das Trachealrasseln wurde stärker, die Respiration schnappend, das Thier sank wieder auf die Seite und starb. In derselben Weise erholte sich auch ein Hamster, der 10 Tropfen 10%iger Senfölemulsion eingeathmet hatte, wieder, obwohl er nach Ueberstehung eines zweiminütlichen Tetanusanfalls ebenfalls die Seitenlage ertragen hatte. Er richtete sich wieder auf, wankte noch beim Laufen und lehnte sich dabei an die Kistenwand an. Schliesslich war er wieder wie normal, bekam aber sein Trachealrasseln und wurde, um den Tod abzukürzen, mit Strychnin vergiftet. — Ein wirklich ausgesprochenes Excitationsstadium mit deutlich erhöhter Reflexerregbarkeit konnte ich bei den Inhalationsversuchen eigentlich nicht beobachten. Es traten tetanische und Krampfanfälle zwar spontan auf, konnten aber durch periphere Reize nicht ausgelöst werden.

Ganz ähnlich waren die Erscheinungen, wenn Senföl pure (zu 3,0 bis 5,0 Cbctr.) oder in 5prozentiger Emulsion (25,0 Cbctr.) Kaninchen von 1000 bis 1500 Gramm Körpergewicht mittelst eines per os eingeführten elastischen Katheters *in den Magen gespritzt* wurden. Nur in einem Falle liess sich $\frac{1}{2}$ Minute lang eine Aufregung constatiren, welche ich auf den örtlichen Reiz des Senföls zurückbeziehe. Das Thier schrie und machte tolle Sprünge, aber, wie gesagt, schon nach $\frac{1}{2}$ Minute trat, zuerst an den hintern Extremitäten, dann allmählich nach vorn ziehend, eine lähmungsartige Schwäche ein, die wiederholt von Muskelzittern und

Zuckungen unterbrochen wurde. Der Tod erfolgte durch Lähmung der Respiration unter Rasselgeräuschen. In den andern Fällen sassen die Thiere nach der Injection ruhig da, schrieen aber lange, hielten den Kopf zurück ins Genick, kniffen schläfrig die Augen zu und sanken wiederholt soporös auf die Seite. Die Reflexerregbarkeit verschwand an den Extremitäten schon 5 Minuten nach der Injection, ohne vorher erhöht zu werden, an der Cornea bald darauf. Bisweilen erfolgten leichte Zuckungen der gesammten Körpermuskulatur. Schliesslich lagen die Thiere auf dem Bauche lang hingestreckt und liessen den Kopf auf dem Boden ruhen. Die intermittirenden Zuckungen wurden etwas stärker, und kam es zu ausgesprochenen wiederholten Krampfanfällen. Plötzlich wurde die Athmung krampfhaft und schnappend, und der Tod erfolgte (also nach 3,0 bis 5,0 Cbetr. puren Oeles) innerhalb 20 bis 23 Minuten.

Ebenso beobachtete ich bei einem 570 Gramm schweren Kaninchen, welches innerhalb einer Stunde 2,4 Gramm 10prozentiger *Senfölemulsion in subcutanen Injectionen* verabfolgt bekommen hatte, eine allmähliche Lähmung ohne vorhergegangene Erregung, und zuletzt etwas Zucken und Zittern. Das oben erwähnte Knirschen mit den Zähnen und Kaubewegungen waren hier deutlich zu vernehmen. Nach subcutaner Injection von nur 0,8 Gramm einer 10prozentigen Senfölemulsion zeigte ein 845 Gramm schweres Kaninchen keine Excitationserscheinungen, nur etwas Schläfrigkeit, die jedoch bald verging. Am dritten Tage sass es still da, knirschte häufig mit den Zähnen und ward am Abend todt vorgefunden. Die Sektion ergab nur einen Fünfmärkstück grossen Entzündungsherd im Unterhautzellgewebe an der Injectionsstelle.

Bei Fröschen, wo ich das *Senföl* immer *percutan* in den *dorsalen Lymphraum* injicirte, konnte ich ebenfalls kein *Excitationsstadium* wahrnehmen, wohl aber ein *Depressionsstadium*. So gelang es mir, die Erregbarkeit eines 56 Gramm schweren Reflexfrosches durch 0,3 Gramm 1%iger Emulsion so herabzusetzen, dass, während er vor der Injection, nach der Türk'schen Methode geprüft, durchschnittlich nach

3—4 Sekunden zuckte, er dies nach der Injection erst in 12, 15, 20, 30 Sekunden that. Von da ab stieg die Erregbarkeit wieder allmählich, und zuckte der Frosch an demselben Tage schliesslich wieder nach 8, am andern Tage nach 3—4 Sekunden. Jetzt bekam er wieder obige Dosis, und die Erscheinungen spielten sich in derselben Weise ab. Der Frosch blieb am Leben.

Man könnte hier einwenden, die Zuckungen seien schon normaliter zu schnell nach dem Reize erfolgt, als dass sie nach der Intoxication schneller hätten eintreten können. Deshalb nahm ich bei einem 48 Gramm schweren Reflexfrosche die Schwefelsäurelösung so verdünnt, dass er im normalen Zustande durchschnittlich erst nach 15 Sekunden zuckte. Nach subcutaner Injection von 0,4 Gramm 1%iger Senfölemulsion zuckte er nach 20, 43, 38, 51, 62 Sekunden und dann gar nicht mehr und ertrug die Rückenlage. Am andern Morgen war er wieder so weit hergestellt, dass er nach 55 und 40 Sekunden zuckte und Mittags nach 25 und 18 Sekunden. So war also auch hier kein Excitationsstadium zu bemerken.

Um die *hier geschilderten Erscheinungen als alleinige Folge der Senfölintoxication* hinzustellen, mussten wir erst einige andere eventuelle Ursachen ausschliessen. Dahin gehörte zunächst der Temperaturunterschied zwischen dem Blute und der injicirten Emulsion. Warum sollte die kalte Injectionsflüssigkeit bei empfindlichen Thieren nicht Krämpfe hervorbringen können? Die Emulsion wurde daher erwärmt sammt der Injectionsspritze, doch die Krämpfe erfolgten nach wie vor. Es hätte eigentlich gar nicht solcher Umstände bedurft: traten doch die Krämpfe auch bei den Inhalationsversuchen auf. — Ferner war es leicht denkbar, dass bei der ungenügenden Athmung der Thiere oder dadurch, dass das Senföl dem Blute vielleicht Sauerstoff entzöge — *das arterielle Blut wird nämlich factisch nach zahlreichen Senfölinjectionen dunkelkirschroth bis braunschwarz* —, sich Kohlensäure im Blute anhäufte und so die Krämpfe verursachte. Ich hielt deshalb bei einigen Versuchen die Thiere in steter Apnoe und injicirte: das Resultat blieb dasselbe wie früher.

Nachdem diese möglichen Ursachen ausgeschlossen waren, was lag da näher, als die *motorischen Ganglien der Centralnervengorgane* selbst für den Angriffspunkt des Senföls zu halten. Alles scheint auch wirklich darauf hinzuweisen und darin seine Erklärung zu finden. Die Krämpfe sind demnach anzusehen als natürliche Folge direkter Reizung dieser Ganglien durch kleine Dosen Senföls. Grosse Dosen lähmen die genannten Ganglien, daher die Lähmungserscheinungen und Muskelschwäche, wobei die Thiere Bauch- und Seitenlage einnehmen. Die Erhöhung und nachfolgende Herabsetzung der Reflexerregbarkeit liesse sich bei dieser Annahme so erklären, dass nach Injection kleiner Dosen die motorischen Ganglien sich in einem fortwährenden Reizungszustande befinden, und schon minimale von der Peripherie durch die sensiblen Nerven mittelst der Reflexapparate ihnen zugeleiteten Erregungen eine übermässig starke Reaction, ja Tetanus hervorzubringen im Stande sind, während im Lähmungsstadium selbst starke periphere Reize auf diese Ganglien nicht mehr erregend einwirken, und letztere nur noch durch sehr grosse direkte Reize (starke Senföldosen) in Thätigkeit gesetzt werden können. So scheinen sich mit dieser Annahme alle gemachten Beobachtungen zu vereinbaren, nur 2 Thatsachen sprechen dagegen. Erstens machen die Thiere im Stadium der totalen Reflexlosigkeit noch spontane Bewegungen und zwar nicht allein mit dem Kopfe (Ohren, Zunge, Augenlider, Bulbi), sondern auch mit den Extremitäten, was bei einer erfolgten Lähmung der motorischen Ganglien nicht mehr möglich wäre. Zweitens müsste die Sensibilität der Thiere erhalten bleiben, deren Herabsetzung resp. totales Erlöschen sich aber nachweisen lässt. Wenn nämlich, wie schon oft erwähnt, die Motilität am Kopfe erhalten ist, so müssten bei intakter Sensibilität periphere Reize durch Abwehrbewegungen von den motorischen Nerven aus beantwortet werden. Das ist aber nicht der Fall. Die Thiere bewegen die Theile des Kopfes spontan, aber nicht auf Reize. Also ist auch diese Annahme nicht stichhaltig.

Doch wir sprechen da immer von gesteigerter und verminderter Reflexerregbarkeit und haben des *Reflexcentrums*

noch gar nicht gedacht. Alle genannten Erscheinungen aus Reizung und Lähmung dieses Centrums, d. h. der die Reflexe vermittelnden Ganglienzellen zu erklären, wäre wohl das Einfachste. Es giebt in der That, wie wir sehen werden, nichts, was sich gegen diese Annahme einwenden liesse. Gehen wir die einzelnen Erscheinungen durch! Werden die die Reflexe vermittelnden Ganglien durch kleine im Blute circulirende Senföldosen erregt, so müssen periphere Reize viel prompter und heftiger von den motorischen Apparaten ausgelöst werden als sonst. Diese Erregung kann so stark werden, dass selbst die minimalsten für den Experimentator gar nicht wahrnehmbaren Reize die stärkste Reaction, also Tetanus hervorbringen, der dem Beobachter dann spontan aufzutreten scheint. Wie wir es schon bei andern Nervencentren sahen, so gewöhnt sich schliesslich auch das Reflexcentrum an die Reize kleiner Dosen, es wird dagegen abgestumpft, leicht gelähmt. Injicirt man jetzt eine grosse Dosis, so gelingt es das Centrum noch einmal zu erregen und die herabgesetzten Reflexe vorübergehend wieder zu erhöhen. Daraus sind die im zweiten Stadium nach den Injectionen grosser Dosen an Stelle der frühern Tetanusanfälle auftretenden Zuckungen der Extremitäten zu erklären. Durch länger fortgesetzte Einverleibung solcher Dosen aber tritt totale Lähmung des Reflexcentrums ein, d. h. selbst die stärksten peripheren Reize werden nicht beantwortet. Wenn man jetzt aufhört zu injiciren, so kann sich das Centrum erholen, und die Reflexe können wiederkehren, obwohl es nicht immer geschieht.

Die im Lähmungsstadium scheinbar spontan auftretenden Tetanusanfälle sind so zu erklären, dass kurz vor dem an verschiedenen Orten zu verschiedenen Zeiten eintretenden gänzlichen Erlöschen der Erregbarkeit der einzelnen reflexvermittelnden Gangliengruppen dieselben, wie z. B. auch bei jedem Nerven kurz vor seinem Absterben immer geschieht, noch einmal eine vorübergehende starke Erregbarkeit bekommen. Wirkt nun gerade an der Hautpartie, die von der betreffenden Stelle des Rückenmarks ihre Nerven erhält und also während jener, um so zu sagen, ante-

mortal gesteigerten Erregbarkeit der zu ihr gehörigen Reflexgangliengruppe noch einmal vorübergehend hyperaesthetisch geworden ist, ein wenn auch noch so minimaler Reiz ein, so wird das Thier noch einmal heftig, vielleicht mit einem Tetanus darauf reagiren, dann aber Reize von dieser Stelle ab nie wieder beantworten, selbst die stärksten nicht: die betreffende Reflexgangliengruppe ist eben dann total gelähmt. Daraus erklärt sich auch die sehr häufig auftretende Erscheinung, dass die Reflexerregbarkeit gerade nach einem längern Tetanus entweder ganz erloschen oder wenigstens ganz bedeutend herabgesetzt ist. Denn je heftiger und länger der Tetanus dauert, desto mehr Gangliengruppen, kann man annehmen, gingen nach einer kurzen letzten abnormen Erregung ihrer totalen Lähmung entgegen. Tritt nach einem starken Tetanus der Tod ein, wie es besonders bei kleinen Thieren vorkommt, so sind eben alle Reflexganglien zu gleicher Zeit gelähmt.

Da die Motilität erhalten bleibt, so ist gar kein Grund vorhanden, weshalb die Thiere während des reflexlosen Zustandes nicht dann und wann spontan ihre Glieder bewegen sollen. Die sofort ohne vorhergegangene Steigerung beginnende Abnahme der Reflexerregbarkeit bei den Inhalationsversuchen ist aus der Wirkung der dabei angewandten verhältnissmässig grossen Dosen auf die immerhin kleinen Thiere zu erklären. Hier wirkt also das Senföl gleich lähmend auf das Reflexcentrum ein. Die dabei auftretende Muskelschwäche, der nicht normale Gebrauch der Extremitäten beruht auf einer die Herabsetzung der Reflexerregbarkeit stets begleitenden Abnahme der Sensibilität und vielleicht auch des Muskelgefühls. Es ist dies also nur eine scheinbare Muskelschwäche, eine scheinbare motorische Lähmung. Dass natürlich nach wiederholten tetanischen Anfällen schliesslich auch eine Erschlaffung der motorischen Apparate eintritt, ist bei der colossalen Anstrengung der letztern leicht denkbar.

Aus der grossen Aehnlichkeit, die das Senföl in seinen Wirkungen auf die Reflexerregbarkeit mit dem *Strychnin* hat, liess sich von vornherein vermuthen, dass ersteres die Wirkung des letztern steigern würde. Darüber angestellte

Versuche überzeugten mich von der Wahrheit dieser Hypothese. Will man Kaninchen während des durch Senföl hervorgebrachten Reizungszustandes, wo also ein Tetanus dem andern folgt, mit Strychnin vergiften, so ist dazu je nach der Menge des schon eingespritzten Senföls nur der dritte Theil, höchstens die Hälfte der von Falk aufgestellten Maximaldosis nöthig. So bekam ein 2010 Gramm schweres Kaninchen zunächst 3mal 1,0 Cbctr. einer $\frac{1}{2}\%$ iger Senfölemulsion ins Blut, wonach jedesmal Krämpfe auftraten. Dann wurde schnell hintereinander 3mal 0,1 Milligr. Strych. nitr. ebenfalls in die Vene gespritzt: nach jeder Injection trat Tetanus auf, der bei der letzten mit Opisthotonus verbunden und vom letalen Exitus gefolgt war. Die Maximaldosis für Strychnin beträgt pro Kilo Kaninchen, Katze und Hund nach Falk 0,75 Milligr. Unser Kaninchen hätte somit über 1,5 Milligr. Strychnin als letale Dosis nöthig gehabt, es starb aber schon nach 0,3 Milligr., also nach dem 5. Theile der letalen Dosis. Ein anderes von 1850 Gramm, welches 4mal 1,0 Cbctr. $\frac{1}{2}\%$ iger Emulsion bekommen hatte, starb nach Injection von 2mal 0,1 Milligr. Strychninnitrat in die Vene, also nach fast dem 7. Theile der letalen Dosis. Nun sind ja allerdings diese Falk'schen Maximaldosen für subcutane Injectionen des Strychnins berechnet und für Injectionen ins Blut zu gross. Ich habe aber auch das Strychnin in einzelnen Fällen subcutan gegeben und nie mehr als $\frac{2}{3}$ der Falk'schen Dose, sehr oft aber weniger zur Herbeiführung des Todes gebraucht. So bekam ein 2000 Gramm schweres Kaninchen in seinem Excitationsstadium 0,9 Milligr. Strych. nitr. subcutan injicirt und starb 15 Minuten nach der Injection an Tetanus. Ein anderes von 1490 Gramm Gewicht erlag im Senfölexcitationsstadium schon einer subcutanen Injection von 0,7 Milligr. Strychninnitrat. Ein noch anderes 770 Gramm schweres Kaninchen bekam 0,8 Gramm 10 % iger Senfölemulsion und gleich darauf 0,3 Milligr. Strych. nitr., beides subcutan, und starb nach einigen Krampfanfällen binnen 10 Minuten an Tetanus und Opisthotonus. Eigenthümlich ist bei allen diesen Versuchen, dass das Herz, welches doch beim reinen Strychnintode

wegen Tetanus des Herzmuskels bald still steht, bis in die Todtenstarre hineinpulsirt. Man sieht daraus deutlich, dass in unsern Fällen das Strychnin nicht allein den Tod herbeigeführt, sondern sich mit dem Senföl cumulirt.

Ganz anders verhält sich aber das Strychnin im Lähmungsstadium der Senfölvergiftung. Man kann hier die Maximaldosis um das Zwei- bis Dreifache überschreiten, ohne Tetanus zu erzeugen, und nachher bei dem Versuchsthiere die erloschene Respiration und Reflexerregbarkeit wieder wachrufen. So bekam eine Katze, welche nach 27 Injectionen von je 1,0 bis 2,0 Cbctr. einer $\frac{1}{5}\%$ igen Senfölemulsion fast ganz reflexlos geworden war, wohl aber noch ruhig athmete, in 1 minutlichen Pausen 4 mal 0,1 Milligr. Strychnin ins Blut gespritzt. Nicht die Spur von Krämpfen oder Zuckungen war zu bemerken, die Reflexe waren total erloschen, nach der 4. Strychnininjection auch die spontane Respiration. Es wurde künstlich geathmet mittelst des Blasebalgs. In den nächsten 14 Minuten bekam das Thier noch 2,2 Milligr. Strychninnitrat ins Venensystem gespritzt. Während dieser Zeit lag es ruhig da, bewegte Ohren, Zunge, Augen und Augenlider fortwährend spontan und zuckte bisweilen leicht bald mit den vordern bald mit den hintern Extremitäten. Selbst die stärksten Reize, wie Messerstiche wurden nicht beantwortet. Auch die Cornea war totalreflexlos. Das Thier wurde in Watte gepackt und weiter respirirt. Nochmals wurden zwei Mal 0,5 Milligr. Strychn. nitric. in die Vene gespritzt. Im Verhalten des Thieres änderte sich nichts. 2 Stunden und 10 Minuten nach dem Eintritt des Versuchs und 51 Minuten nach Beginn des Respirationsstillstandes begann das Thier wieder zu athmen. Die zur Injection gewählte V. jugularis wurde unterbunden, ihre Canüle entfernt und weiter künstlich respirirt. 5 Minuten nach der ersten spontanen Inspiration bewegte das Thier die mimischen Muskeln, die vordern Extremitäten, ja den ganzen Thorax und machte Kaubewegungen mit den Kiefern. 50 Minuten nach der Wiederkehr der spontanen Respiration war diese wieder so kräftig, dass die künstliche sistirt werden konnte. Die oben beschriebenen Bewegungen wurden fortwährend noch gemacht. Die Respirationsfrequenz

betrug 44 in 1 Min. 2 Stunden und 25 Min. nach dem Erlöschen der Reflexerregbarkeit begann das Thier an Nase und Ohren und bald auch an der Cornea wieder zu reagiren. Es musste sich jetzt fast eine Stunde lang selbst überlassen bleiben und wurde danach krampfhaft und kurz athmend und wieder völlig reflexlos angetroffen. Seine Temperatur betrug 27° C. Augen und Ohren wurden noch spontan bewegt. Die wieder eingeleitete künstliche Respiration vermochte die spontane, die allerdings noch bestand, aber krampfhaft, kurz und schnappend geworden war, nicht wieder ad integrum zu restituiren. Sie wurde daher abgebrochen und das Thier, da seine Temperatur jetzt 23° C. war, hinter den warmen Ofen gebracht und sich selbst überlassen. 2 Stunden darauf traf ich es todt an. Bei der Section fand ich die Bronchien mit massenhaftem Schleim gefüllt.

Diese Katze hätte nach Falk circa 1,12 Milligramm Strych. nitric. als letale Dosis gebraucht, sie vertrug aber Dank der Senfölintoxication, 3,6 Milligr. und noch dazu ins Blut gespritzt und bekam dadurch nicht nur keine Krämpfe, sondern kehrte sogar zur spontanen Athmung und Reflexerregbarkeit zurück. Dass das Thier nachher doch noch starb, lag theils an der starken Abkühlung, theils an dem massenhaften Schleim in der Trachea und den Bronchien, ein Uebelstand, der nach künstlicher Respiration fast unvermeidlich ist. *Wir müssen hier also grossen Senföldosen entschieden eine antidotarische Wirkung dem Strychnin gegenüber vindiciren, während, wie wir oben sahen, kleine Dosen die Wirkung des Alkaloids verstärken.*

Wenn wir früher behaupteten, es trete bei Fröschen nach Injectionen von Senföl kein *Reizungsstadium* auf, so lässt uns sein Verhalten zur Strychninwirkung doch ein solches annehmen. Denn spritzt man gleich schweren Fröschen z. B. einem 45 Gramm schweren Frosche A 5 Milligr. Senföl (in Emulsion) und gleich darauf 0,05 Milligr. Strychninnitrat in den dorsalen Lymphsack und gleichzeitig einem andern 47 Gramm schweren Controllfrosche B ebenfalls 0,05 Milligr. Strychninnitrat in den dorsalen Lymphsack, so ist A nach 30 Minuten hyperaesthetisch und zuckt zu-

sammen und liegt 40 Minuten nach der Injection kerzen-gerade vor Tetanus und Opisthotonus auf dem Rücken, während B sich bis dahin in seinem Wesen absolut unverändert zeigt. A geht nach 25 Minuten in das Lähmungsstadium über, d. h. er reagirt nur noch mit Bewegungen der Zehen. B hat sich unterdessen bisweilen nur etwas unruhig gezeigt. Nach drei Stunden ist A todt, während B von andern Fröschen nicht zu unterscheiden ist. Dieser Versuch, deren ich noch eine grössere Anzahl immer etwas modificirt gemacht habe, beweist, dass ein Excitationsstadium bei Fröschen existirt, dass dasselbe aber, wenn man, wie Binz will, mit der Türk'schen Prüfung erst 15 Minuten nach der Injection wartet, schon in das Lähmungsstadium übergegangen ist. Andererseits ist es ja nöthig einige Zeit zu warten, weil erst der störende locale Reiz vorübergehen muss. Es ist aber leicht denkbar, dass das Excitationsstadium mit den Folgen der lokalen Reizung bis zu einem gewissen Grade zusammenfällt.

Wenn man im Lähmungsstadium Fröschen Strychnin giebt, so treten allerdings selbst nach sehr grossen Dosen keine Krämpfe auf, aber die Lähmung nimmt rapide zu, und stets erfolgt der letale Exitus. Ebenso verschwinden die durch eine nicht letale Strychnindose herbeigeführten Tetanusanfälle, sowie man dem Frosche eine an sich ebenfalls nicht letale Dosis Senföl giebt. Es tritt zunächst ein Lähmungsstadium und dann der Tod ein.

Um nun noch einmal auf die in dem Abschnitt über die Respiration erwähnte im Blute zu Stande kommende vermuthliche Zerspaltung des Senföls in *Knoblauchöl* und *Blausäure* zurückzukommen, so sprechen auch die in diesem Kapitel geschilderten Wirkungen des Senföls mindestens nicht gegen diese Annahme. Auch bei der Blausäurevergiftung tritt zunächst ein Excitationsstadium mit Krämpfen auf, dann ein Lähmungsstadium mit Herabsetzung der Reflexerregbarkeit. Es würde sich also der Mühe lohnen über diesen Punkt weiter zu experimentiren. —

Die Wirkungen des Senföls auf das *vasomotorische* und das *Athemcentrum*, sowie auf die *intercardialen Ganglien* wurden schon in den frühern Kapiteln besprochen.

E. Die Wirkung des Senföls auf die Körpertemperatur.

Wenn Kobert¹⁾ in seinen „Beiträgen zur Terpentinölwirkung“ das Kapitel „Temperatur bei subcutaner Injection“ mit den Worten beginnt: „Von vorn herein könnte es lächerlich erscheinen über die Einwirkung eines Körpers, dessen entzündungserregende Kraft jeder kennt, auf die Temperatur Versuche anzustellen; man erwartet eben einfach entzündliche Phlegmonen an der Injectionsstelle und ein sich davon herschreibendes Entzündungsfieber“, so sind diese Worte auf das Senföl erst recht anwendbar. Kobert kommt auch gleich an der betreffenden Stelle auf dasselbe zu sprechen und macht auf den Contrast aufmerksam, welcher in der einerseits entzündungserregenden, andererseits temperaturherabsetzenden Wirkung der genannten zwei ätherischen Oele liegt. Er spricht dann von dem Versuche Samuels²⁾, der einem Kaninchen einen Tropfen puren Senföls in jedes Ohr injicirte und danach trotz auftretender entzündlicher Schwellung keine Temperatursteigerung, sondern eine Herabsetzung derselben bemerkte, dem aber das Thier nach einigen Tagen unter intercurrenter Pneumonie und Otitis starb. Kobert machte den Versuch nach, aber mit mehr Vorsicht, indem er eine nicht letale Senföldose wählte, dabei ebenfalls Temperaturerniedrigung beobachtete, das Thier aber am Leben erhielt.

Ich habe nun ebenfalls nach dieser Richtung hin über das Senföl experimentirt und dieselben Resultate erhalten. Meine Beobachtungen stützen sich hier auf 12 Versuche und zwar auf 5 Inhalationsversuche, 4 Versuche mit Injection in den Magen und 3 mit subcutaner Injection. *Die Temperatur geht sehr schnell und stark herunter.* So kühlte sich ein 780 Gramm schweres Kaninchen, welches 8 Tropfen Senföl inhalirte, in 45 Minuten von 38,9° C. bis 36,0° C.

¹⁾ Zeitschrift für die gesammten Naturwissenschaften. XLIX. Band. Berlin 1877.

²⁾ S. Samuel, Ueber die Entstehung der Eigenwärme und des Fiebers. Leipzig 1876.

ab. Eine Ratte, deren Temperatur doch gegen $40,0^{\circ}$ C. zu sein pflegt, hatte nach Inhalation von 10 Tropfen in 1 Stunde und 12 Minuten (sofort nach dem letalen Tetanus gemessen) nur noch $28,0^{\circ}$ C. Bei einem Kaninchen von 625 Gramm Körpergewicht wurde die Temperatur nach Inhalation von 8 Tropfen Senföl in 2 Stunden von $39,5^{\circ}$ C. auf $32,7^{\circ}$ C. herabgesetzt, wobei das Thier noch 20 Respirationen in 1 Minute machte. Bei einem noch andern 725 Gramm schweren Kaninchen sank die Temperatur nach Inhalation von 6 Tropfen Senföl von $38,8$ auf $35,0^{\circ}$ C. herab. Die hier genannten Thiere starben alle an den früher geschilderten Respirationsbeschwerden, und konnte ich kein Wiederaufsteigen der Temperatur beobachten.

Letzteres war mir aber möglich bei den Versuchen mit subcutaner Injection. So wurde bei einem 845 Gramm schweren Kaninchen die Körpertemperatur durch subcutane Injection von 0,8 Gramm 10%iger Senfölemulsion innerhalb $2\frac{1}{2}$ Stunden von $39,3$ auf $37,2^{\circ}$ C. herabgesetzt, war nach $5\frac{3}{4}$ Stunden $37,9^{\circ}$ C., von da ab nach 24 Stunden $39,0^{\circ}$ C. und nach wieder 24 Stunden $39,1^{\circ}$ C. Nach 1,0 Gramm 5%iger Emulsion bei einem Kaninchen subcutan applicirt, ging die Temperatur in 35 Minuten von $40,4^{\circ}$ C. auf $39,8^{\circ}$ C. herunter, hielt sich 45 Minuten auf $39,8^{\circ}$ und war dann nach $1\frac{1}{2}$ Stunde wieder $40,4^{\circ}$ C. Dies konnte ich bei demselben Kaninchen wiederholt beobachten.

Bei diesen Applicationsweisen ist die Temperaturherabsetzung aber immerhin kein Wunder, da wir sehr wohl wissen, dass bei einigermaßen starken Hautreizen eine solche immer eintritt. (Schwache Hautreize bringen eine Erhöhung der Temperatur zu Stande.) Um diese sämtlichen Hautreizen gemeinsame Wirkung hier auszuschliessen und eventuell für die Temperaturherabsetzung durch Senföl eine andere Ursache zu finden, brachte ich das letztere dem Organismus auf dem natürlichsten Wege, nämlich durch einen per os eingeführten elastischen Katheter in den Magen bei. Das betreffende Thier (Kaninchen) wurde dabei, um unnütze Wärmeausstrahlung zu vermeiden, nicht aufgebunden, sondern in seiner natürlich kauern den Stellung von einem Assistenten gehalten. Unter diesen Cautelen bekam

ein 910 Gramm schweres Kaninchen von $38,8^{\circ}$ C. Körpertemperatur $25,0$ Cbctr. 5% iger Senfölemulsion in den Magen und hatte 6 Minuten nach der Injection nur noch $37,6^{\circ}$ C., wobei gleichzeitig auch die Respiration erlosch. Ein anderes 580 Gramm schweres Kaninchen mit einer Körpertemperatur von $39,8^{\circ}$ C. bekam täglich $50,0$ Cbctr. einer $\frac{1}{10}\%$ igen Senfölemulsion in den Magen gespritzt. Die Temperatur ging dabei am 1. Tage nach $\frac{3}{4}$ Stunde auf $35,4^{\circ}$ C., am 2. Tage auf $36,0^{\circ}$ C., am 3. Tage auf $33,2^{\circ}$ C. (hier musste das Thier durch Watte künstlich erwärmt werden, um die Temperatur wieder zu heben), am 4. Tage (von jetzt ab wird die zu injicirende Emulsion immer vorher auf 28° C. erwärmt, um den etwaigen Einfluss der Kälte der injicirten Flüssigkeit auf die Temperaturherabsetzung auszuschliessen) auf $35,0^{\circ}$ C., am 5. Tage (nach $40,0$ Cbctr. warmer Emulsion) auf $35,4^{\circ}$ C., am 6. Tage (nach $30,0$ Cbctr. warmer Emulsion) auf $36,4^{\circ}$ C., am 7. Tage (nach $30,0$ Cbctr.) auf $33,8^{\circ}$ C. herunter. Das Thier wurde in Watte gepackt und so die Temperatur wieder auf $35,7$ gehoben. Es war jetzt sehr schlaff, vermochte sich nur mühsam zu bewegen und knirschte häufig mit den Zähnen. Am Nachmittag dieses Tages hatte es trotz der Erwärmung durch Watte $29,8^{\circ}$ C. und wurde gegen Abend todt aufgefunden. (Der Sectionsbericht folgt weiter unten in dem Kapitel über die pathologisch-anatomischen Veränderungen im Körper nach der Senföilvergiftung.) An den andern 6 Injectionstagen war die herabgesetzte Temperatur immer wieder auf oder über die Norm gestiegen. In ähnlicher Weise habe ich an einem 1660 Gramm schweren Lapin-Kaninchen die Temperatur beobachtet, welches ebenfalls unter obigen Cautelen 11 Tage lang Mageninjectionen bekam und zwar in gesteigerten Dosen von $35,0$ Cbctr. $\frac{1}{10}\%$ iger Emulsion am 1. Tage beginnend und mit $30,0$ Cbctr. 1% iger Emulsion am 11. Tage endend. Das Thier hatte am 11. Tage Abends $33,5^{\circ}$ C., am 12. Tage früh $34,5^{\circ}$ C., Abends $34,0$ und wurde am 13. Tage früh todt gefunden. An den ersten 10 Injectionstagen war die jedesmal nach der Injection gesunkene Temperatur immer wieder zur Norm aufgestiegen. (Der Sectionsbericht folgt ebenfalls später.) Ferner habe ich gelegentlich auch bei

Injectionen ins Gefäßssystem die Temperatur des Versuchstieres gemessen und sie stets beträchtlich herabgesetzt gefunden.

So sehen wir also, dass das Senföl, auch wenn es nicht als Hautreiz angewandt wird, temperaturherabsetzend wirkt, und müssen deshalb nach andern Ursachen dieser Wirkung suchen. Es wird nach Heidenhains¹⁾ Vorgang allgemein anerkannt, dass alle einigermaßen starken *Erregungen der Medulla oblongata eine Temperaturherabsetzung des Körpers* zu Stande bringen. Diese Erregungen können nun durch indirekte von den peripheren Empfindungsnerven zugeleitete (bei Hautreizen) oder direkte (z. B. durch stark CO²haltiges Blut) Reize hervorgebracht werden. Dadurch wird die temperaturherabsetzende Wirkung des Senföls bei allen Applicationsweisen erklärt. Einmal wirkt es bei subcutaner Injection als Reiz auf die peripheren Nerven und setzt auf indirektem Wege die Medulla obl. in Erregung. Andererseits kann es hierbei, nachdem es in die Blutbahn resorbirt ist, auch direkt auf das verlängerte Mark einwirken. Ebenso wirkt es bei Inhalation als Hautreiz namentlich auf die sichtbaren Schleimhäute, welche dabei stark injicirt werden, und wird andererseits auch von den Capillaren in der Lunge resorbirt und wirkt so im Blute direkt auf die Medulla obl. Eine *alleinige direkte Wirkung des Senföls auf die Medulla obl. hat eine Temperaturherabsetzung zur Folge* bei Injectionen in den Magen oder wenigstens bei denen in das Gefäßsystem.

F. Die Wirkungen des Senföls auf andere Körperfunktionen. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen nach Senfölgiftung.

Spritzt man Kaninchen einige Wochen lang mittelst eines per os eingeführten elastischen Katheters täglich 30,0 bis 50,0 Cbctr. $\frac{1}{10}$ bis 1% iger Senfölemulsion in den *Magen*, so fressen die Thiere circa 6—8 Stunden nach jeder In-

¹⁾ Pflügers Archiv für die gesammte Physiologie des Menschen und der Thiere. Bd. III, Pag. 505.

jection nichts, sondern liegen schlaff auf dem Bauch lang hingestreckt und pflegen der Ruhe, wobei Puls und Athem äusserst frequent sind. Nach Verlauf dieser Zeit fressen sie wieder normal. Hat man die Injectionen circa 8 Tage fortgesetzt, so fängt der Appetit an schlechter zu werden, die Thiere sind apathisch und enthalten sich der Nahrung. Sie werden *mager* und *hydrämisch* und sterben meist unter häufigem Zähneknirschen und collaps-ähnlichen Erscheinungen.

Die *Faeces* bleiben, wenn man die Injectionen mit $\frac{1}{10}\%$ iger Emulsion beginnt und langsam und vorsichtig steigt, immer fest und geballt; verstärkt man dagegen die Dosis ganz plötzlich um ein Bedeutendes, so werden sie diarrhoisch. Beim längern Injiciren solcher starker Dosen gewöhnt sich aber, wie es scheint, der Darm an den Reiz, und die *Faeces* werden wieder normal, fest und geballt. *Peristaltische Bewegungen der Därme* habe ich in vita *nie* bei allen meinen Versuchsthieren bemerkt, und post mortem waren sie bei der sofort gemachten Section auch entweder gar nicht vorhanden oder wenigstens nicht stärker, als sie normal durch den Reiz der Luft und der Section hervorgerufen werden. Dass also nach Senfölapplication die Peristaltik der Därme verstärkt würde, darin kann ich *Mitscherlich absolut nicht beistimmen*. Die oben erwähnten diarrhoischen *Faeces* rühren demnach von einer durch den localen Reiz des Senföls bewirkten stärkern Absonderung der Darmsecrete her.

Brechbewegungen sah ich einmal bei einem Hamster nach Inhalation von 6 Tropfen Senföl auftreten, dann noch bei einem jungen Hündchen, das 1%ige Emulsion per os bekommen hatte. Sonst habe ich nach Injectionen ins Blut bei Hunden und Katzen keine Brechbewegungen bemerkt. (Kaninchen brechen bekanntlich überhaupt nicht.) Also scheint auch hier *nur der locale Reiz des Senföls* auf die Pharynxschleimhaut, vielleicht auch auf die des Magens, den *Brechact herbeizuführen*, nicht aber ist letzterer als eine entfernte Wirkung des Senföls anzusehen.

Bei schwangern Thieren das Senföl anzuwenden, hatte ich zweimal Gelegenheit. Eine hochschwangere 3160 Gramm schwere Katze zeigte nach 13 Injectionen von je 1,0 Cbctr.

$\frac{1}{5}$ iger Senfölemulsion ins Gefässsystem starke Peristaltik. Das fiel mir um so mehr auf, als ich Derartiges noch nie bei einem Thiere beobachtet hatte. Die Därme waren aber, wie man durch die Bauchdecken hindurch wahrnehmen konnte, viel breiter und dicker, als sonst Katzen Därme zu sein pflegen. Auch beschränkte sich die Peristaltik mehr auf den hintersten Theil des Leibes. Die Bewegungen wurden immer stärker und erloschen kurz vor dem Tode des Thieres. Die nach 4 Stunden gemachte Section ergab, dass der ganze Hinterleib von dem hochschwangeren Uterus eingenommen war, so dass an der Stelle, wo ich die Peristaltik beobachtet hatte, gar keine Därme an der Bauchwand anlagen. Von den 3 ganz reifen Foeten lag je einer in einem Uterushorn, der dritte hingegen am Orificium uteri internum. Daraus konnte ich dreist schliessen, dass die vermeintlichen peristaltischen Bewegungen der Därme *Uterincontractionen* gewesen waren, was auch durch das Vorliegen eines Foetus am innern Muttermunde wohl ausser Zweifel gesetzt wird. Denn normalirter liegen die Foeten immer in den Hörnern des Uterus.

So sehr aus diesem Befund ein *Einfluss des Senföls auf die Genitalsphäre* zu resultiren scheint, so widerspricht dem doch ein anderer Versuch, wo ein 3400 Gramm schweres weibliches Lapinkaninchen 4 Tage lang je 25,0 Cbctr. $\frac{1}{2}$ prozentiger und dann noch 4 Tage lang je 20,0 Cbctr. 1prozentiger Senfölemulsion per elastischen Katheter in den Magen gespritzt bekommen hatte und nun also erst nach 8tägigen Injectionen 6 ausgetragene, lebende Junge warf, die das Thier bis zum 22. Injectionstage säugte und dann starb. Das spricht doch sehr gegen eine Wirkung des Senföls auf den Uterus. Denn wenn letztere wirklich existirte, so hätte bei einem so hoch schwangeren Thiere doch gleich in den ersten Injectionstagen die Geburt eintreten müssen. Andererseits waren aber die Uteruscontractionen im vorigen Versuche so eclatant, dass ich über diesen Punkt noch kein definitives Urtheil abzugeben wage, und dass erst noch weiter angestellte Versuche zu einem sichern Resultate führen können.

Bei der *acuten Senfölgiftung*, wenn wir den binnen wenigen Stunden oder wenigstens innerhalb eines Tages eintretenden Tod nach der Senfölappliation so nennen wollen, waren stets nur wenig *pathologische Veränderungen in den Organen* zu finden. Im Allgemeinen überwiegen bei den Sectionen die Folgen des örtlichen Reizes, und sind die entfernten Wirkungen des Senföls in pathologisch-anatomischer Beziehung fast gleich Null. Wir fanden in den *Lungen* bisweilen pneumonische Herde oder einen ganzen pneumonischen Lappen oder auch nur starke Hyperaemie in einzelnen Partieen oder Oedem, jedoch durchaus nicht constant, sondern bei der grössten Mehrzahl der Sectionen zeigten die Lungen keine Abnormitäten. Fast constant konnte man aber Schleim in den Bronchien nachweisen. Nach Inhalation von Senföl war die Trachea stark geröthet und bisweilen von Ecchymosen durchsetzt. — Das *Herz* war bald in Systole bald in Diastole stehen geblieben und enthielt entweder gar kein Blut oder kirschrothes bis dunkelbraunes, dünnflüssiges. — Die *Leber* war meist ziemlich venös hyperaemisch und zeigte die Grenzen der einzelnen Lobuli sehr deutlich. Bisweilen war das Leberparenchym mit mikroskopisch kleinen bis stecknadelkopfgrossen Haemorrhagien durchsetzt. Sonst liess sich mikroskopisch ausser einem Falle von fettiger Infiltration der Leberzellen bei einer schwangern Katze, was als Zufall anzusehen ist, nichts Pathologisches nachweisen. — Der *Digestionstractus* zeigte bei allen Applicationsweisen des Senföls, wenn nicht der Oesophagus oder Magen selbst dazu gewählt wurde, keine Abweichung von der Norm. Spritzt man aber Senföl in Emulsion oder selbst pure in den Magen, so sind die localen Veränderungen doch nicht so hochgradig, wie man es nach den Wirkungen auf die äussere Haut erwarten sollte. Wahrscheinlich sondert die Schleimhaut auf den ersten Reiz des Senföls hin gleich schnell eine Menge Schleim ab, der das Oel in einzelnen Tropfen einhüllt und somit ziemlich unschädlich macht. In der That zeigte sich bei Injection von 3—5 Cbctr. puren Senföls in den Magen eines Kaninchens nichts als eine schwache Röthung an der Cardia, aber keine Entzündung.

Spritzt man dagegen recht viel (verdünntes) Senföl ein (z. B. 25,0 Cbctr. 5prozentiger Emulsion), so findet man Cardia und Fundus erweicht, macerirt und von bräunlich-grauer Farbe; der Pylorus war im gedachten Falle blass. Der Darm zeigte nichts Besonderes. — Die *Nieren* wurden nie verändert gefunden, weder makroskopisch noch mikroskopisch; ebenso die bald gefüllte bald leere Harnblase. Der *Urin* zeigte nie Eiweiss noch Cylinder und hatte keinen specifischen Geruch. — Die *Irritabilität der Muskeln* blieb stets sehr lange erhalten, und zuckten diese in einzelnen Fällen beim Incidiren noch eine Stunde post mortem. — Die *dunkle Verfärbung des arteriellen Blutes* wurde schon oben erwähnt.

Bei der chronischen (durch 1—3 Wochen lang fortgesetzte tägliche Injectionen $\frac{1}{10}$ bis 1prozentiger Senfölemulsion in den Magen herbeigeführten) *Vergiftung*, wie einige derartige Versuche in dem Kapitel über die Temperatur angedeutet wurden, sind auch nur die durch örtliche Wirkungen des Senföls im Magen-Darm-Kanale hervorgebrachten pathologischen Veränderungen constant, alle andern Abnormitäten inconstant. Ich lasse zur bessern Veranschaulichung die Sectionsberichte der 3 in obiger Weise von mir angestellten Versuche hier folgen.

I. *Sectionsbericht über ein männliches, 580 Gramm schweres Kaninchen*, welches von einer $\frac{1}{10}$ prozentigen Senfölemulsion 4 Tage lang je 50,0 Cbctr. und dann noch 3 Tage lang je 30,0 Cbctr. mittelst eines per os eingeführten elastischen Katheters in den Magen injicirt bekommen hatte. (Die Section wurde 15 Stunden post mortem gemacht.) Die Lungen sind nicht hyperaemisch, nicht pigmentirt, vollständig aufblasbar und zeigen keine abnormen Secretionsverhältnisse. Das Herz ist in beiden Ventrikeln mit dunkelm Blut gefüllt, links mit geronnenem, rechts mit flüssigem. Der rechte Vorhof enthält ein grosses Speckhautcoagulum. Im Fundus des Magens befinden sich mehrere ausgedehnte, intensiv geröthete Stellen, die zum Theil zu einem 4 Ctmtr. langen und 3 Ctmtr. breiten Fleck zusammenfliessen. In der Nähe des Pylorus ist ein ähnlicher, aber kleinerer

rother Streifen. Die Rötung durchsetzt nicht nur die Schleimhaut, sondern auch die Muscularis. Die Mucosa lässt sich leicht in Fetzen abziehen, ähnlich wie nach Einwirkung kaustischer Gifte. Die Schleimhaut des Oesophagus ist nicht geröthet. Die Därme zeigen nirgends Hyperaemie und sind nach dem Rectum zu mit geballten Faeces gefüllt. Die Blase ist leer. Die Leber ist von braunrother Farbe und zeigt sehr schön die einzelnen Lobuli. Mikroskopisch ist an den Leberzellen nichts Pathologisches zu sehen. Ebenso zeigen die Nieren makroskopisch wie mikroskopisch keine Abweichung von der Norm.

II. *Sectionsbericht über ein 1660 Gramm schweres männliches Kaninchen*, welches mittelst eines per os eingeführten elastischen Katheters 11 Tage lang Senfölemulsion in den Magen injicirt bekommen hatte und zwar

am 1. Tage	35,0	Cbctr.	$\frac{1}{10}$	prozentiger	Senfölemulsion
„ 2. „	60,0	„	$\frac{1}{10}$	„	„
„ 3. „	30,0	„	$\frac{1}{5}$	„	„
„ 4. „	50,0	„	$\frac{1}{5}$	„	„
„ 5. „	20,0	„	$\frac{1}{2}$	„	„
„ 6. „	30,0	„	$\frac{1}{2}$	„	„
„ 7. „	20,0	„	$\frac{1}{2}$	„	„
„ 8. „	20,0	„	$\frac{1}{2}$	„	„
„ 9. „	keine Injection				
„ 10. „	20,0	Cbctr.	1	prozentiger	Emulsion
„ 11. „	30,0	„	1	„	„
„ 12. „	keine Injection				
„ 13. „	wird das Thier todt vorgefunden.				

Die Lungen sind intact und vollständig aufblasbar, von normaler blassrother Farbe und mit einzelnen dunkler roth gefärbten Herden durchsetzt. Beim Einschneiden knistert das Lungengewebe und ist kein Oedem vorhanden. Der linke untere Lungenlappen, jedoch ist dunkelbraunroth gefärbt, hepatisirt, luftleer und im Wasser untersinkend. Beide Vorhöfe des Herzens sind mit dunkelm Blute gefüllt. Im rechten Ventrikel finden sich zwischen den Trabekeln kleine dunkle Blutgerinnsel; der linke Ventrikel ist ganz leer. Der Oesophagus ist intact und zeigt an seiner Schleim-

haut keine Veränderungen. Durch den Peritonealüberzug des Magens schimmern im Fundus circa 8 dunkelblaurothe Flecken hindurch von der Grösse eines Fünf- bis Zehnpfennigstücks. Ebenso schimmert ein dunkelblauer Streifen von 2 Ctm. Länge und $\frac{1}{2}$ Ctm. Breite in der Nähe des Pylorus hindurch, welcher nach der kleinen Curvatur sich hinzieht. Beim Aufschneiden des Magens findet sich die Submucosa stark oedematös durchfeuchtet und verdickt. Die Schleimhaut ist diffus geröthet und zeigt jenen oben erwähnten Verfärbungen entsprechend viele ausgedehnte schwarzbraune Blutextravasate, an welche die im Magen befindlichen Speisereste fest angeklebt sind, so dass sie selbst mittelst des Strahls einer Spritzflasche nicht abgespült, sondern nur als Schwarten mit der Pincette losgerissen werden können. Ja sie sitzen so fest an, dass beim Abziehen bisweilen die mürbe Schleimhaut mit verletzt wird. Das grosse langgezogene Extravasat im Pylorus sitzt auf der Höhe einer von dem letztern nach der kleinen Curvatur sich hinziehenden Falte. Auch in der kleinen Curvatur selbst befindet sich neben vielen kleinen Blutextravasaten ein grösseres von 1 Ctm. Länge und $\frac{1}{2}$ Ctm. Breite. Sonst ist die ganze Mucosa noch von unzähligen kleinen Haemorrhagien bedeckt. Der obere Theil des Dünndarms ist ziemlich stark geröthet und mit einer Unzahl kleinster Haemorrhagien durchsetzt; im untern Theile desselben zeigt sich nur eine diffuse blasse Röthung. Das Rectum enthält in seiner ganzen Ausdehnung mehrere 2—3 Ctm. lange und 1 Ctm. breite bläulich-schwarz gefärbte Plaques geschwollener Follikel. In seinem obern Theile finden sich ausserdem noch 5 fast ebenso grosse schwarzbraune Blutextravasate, zwischen welchen mehrere kleinere eingestreut sind. Im ganzen Darmtractus ist die Schleimhaut sehr mürbe und die Submucosa oedematös infiltrirt. Die Leber ist von braunrother Farbe und lässt die Zeichnung der Lobuli sehr scharf und deutlich erkennen. Sie ist von kleinsten mikroskopischen bis stecknadelskopfgrossen Haemorrhagien durchsetzt. Sonst zeigt sich mikroskopisch nichts Besonderes. Auch an den Nieren lassen sich makroskopisch und mikroskopisch keine Veränderungen nachweisen. Die Blase ist

leer und ihre Schleimhaut blass mit Ausnahme einer rundlichen etwa fünfpfennigstückgrossen Stelle im Fundus, welche ziemlich stark geröthet ist.

III. *Sectionsbericht über ein 3400 Gramm schweres schwangeres Lapin-Kaninchen*, welches 3 Wochen lang täglich eine Injection von Senfölemulsion mittelst eines per os eingeführten elastischen Katheters in den Magen bekommen hatte und zwar

vom 1.— 4. Tage je 25,0 Cbctr.	einer $\frac{1}{2}$ 0/0 igen Emulsion
„ 5.—12. „ „ 20,0 „ „	1 0/0 igen „
„ 13.—21. „ „ 30,0 „ „	1 0/0 igen „

(Am 22. Tage starb das Thier plötzlich unter Convulsionen. Die Körpertemperatur betrug $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Tode, zu welcher Zeit auch die Section gemacht wurde, noch 40,6° C.)

Die Lunge ist von blassrother Farbe, die rechte von mehreren rothen Partien durchsetzt, die aber nicht im Wasser untersinken. Der Herzbeutel enthält eine geringe Menge trüber Flüssigkeit. Das Herz selbst zeigt am Sulcus longitudinalis anterior sowie an der Spitze einige Sehnenflecke. Der rechte Ventrikel enthält geronnenes dunkles Blut und am Ostium venosum eine halbmondförmige, erhabene, durch ihre dunkelrothe Farbe sich von der Umgebung deutlich abhebende Vegetation, mikroskopisch aus Bindegewebe mit vielen jungen Zellen bestehend. Die übrigen Räume des Herzens sind leer und ohne Veränderungen. Die Leber ist von gelblich rother Farbe und mürber Consistenz und lässt die Zeichnung der Lobuli schön erkennen. Mikroskopisch zeigt sich nichts Besonderes, namentlich enthalten die Zellen kein Fett. Die Milz ist sehr atrophisch und auffallend weich. Die Nieren sind von grauröthlicher Farbe, ihre Kapsel leicht abziehbar. Die Epithelien der Harnkanälchen lassen mikroskopisch keine Trübung oder sonstige Veränderungen erkennen. Die Blase ist contrahirt und leer. Der Magen ist prall gefüllt und zeigt äusserlich eine bläulich weisse, im Fundus und an der grossen Curvatur etwas ins Grünliche übergehende Färbung. Beim Oeffnen des Magens, welcher längs der kleinen Curvatur

aufgeschnitten wird, findet sich neben dem massenhaften grünen Futter in der Nähe des Pylorus und rings um denselben herum eine weissliche, milchig getrübe Gallertmasse, die ziemlich fest an der Schleimhaut haftet. Letztere sowie die Muscularis ist an dieser Stelle sehr stark ödematös geschwollen, gallertig infiltrirt und bräunlich grün gefärbt. Die übrige Schleimhaut hat eine gelblich-bräunliche Farbe und mürbe Consistenz und lässt sich leicht von ihrer Unterlage ablösen, wie nach Einwirkung kaustischer Alkalien. Im Fundus und an der kleinen Curvatur fehlt sie an einzelnen zehnpfennigstückgrossen Stellen ganz, und liegt die dunkelblutrothe, mit punktförmigen Hämorrhagien durchsetzte Muscularis bloss. Auch an andern Stellen zeigt sich die Muscularis von dieser Beschaffenheit, wenn man die Mucosa abzieht, nur nicht in der kleinen Curvatur, die überhaupt fast unverändert erscheint. In der grossen Curvatur sind einige kleine Substanzverluste, deren grösster 1 Ctmtr. lang und 2—3 Mm. breit und der Perforation nahe ist. Um sie herum ist die Muscularis schmutzig grün gefärbt in einer Ausdehnung von $1\frac{1}{2}$ Zoll Länge und $\frac{1}{2}$ Zoll Breite. Die Gegend der Cardia ist noch mit der gelblich bräunlichen Schleimhaut bedeckt, zeigt aber dieselben Veränderungen an der Muscularis wie der Fundus. Die Schleimhaut des Dünndarms ist bis 7 Zoll vom Pylorus entfernt grauröthlich gefärbt, wird aber von da ab blasser und hat 12 Zoll vom Pylorus ihre normale Farbe. Die Muscularis ist in diesem obern Dünndarmstück gleichfalls etwas geröthet. Im Uebrigen zeigt der ganze Darmtractus keine Veränderungen. Das Rectum enthält harte, geballte Faeces. Das Gehirn und Rückenmark sind auffallend anämisch. — Die hier vorhandene *Endocarditis* kann denkbarer Weise von der durch das Senföl bewirkten beschleunigten Pulsfrequenz und so vermehrten Reibung des Blutes an den Ostien herrühren.

Wir haben es also hier vorwiegend mit den Folgen örtlicher Einwirkung des Senföls zu thun, und sind die andern erwähnten pathologisch-anatomischen Veränderungen ganz inconstant. Der negative Befund in den Nieren spricht gegen die so oft behaupteten diuretischen Eigenschaften des Oeles.

G. Die Wirkungen des Senföls auf den Gährungsprozess.

Die Anwendung der ätherischen Oele als *Antizymotica* und *Antiseptica* bei abnormen Gährungs- und Fäulnisprozessen innerhalb und ausserhalb des thierischen Organismus ist mehr ältern Datums, und verdienen die in neuerer Zeit aufgekommenen Mittel wie Carbolsäure, Salicylsäure, Thymol etc. vor jenen entschieden den Vorzug. Die Behandlung abnormer Gährungsvorgänge im Darmkanal mit ätherischen Oelen (Kamillen, Pfeffermünz, Kümmel, Fenchel) findet man z. B. heutzutage meistens nur noch in der Hebammen- und Quacksalberpraxis.

Die gährungswidrige Eigenschaft des Senfes resp. seines ätherischen Oeles speciell wurde durch Fontenelle¹⁾ bekannt, welcher den Senf als bestes Mittel empfahl, die Gährung des Weinmostes zu verhindern oder aufzuhalten und diesen zu klären. Schwalbe²⁾ fand zuerst, dass Kuhmilch mit Senföl gemischt (wenn man 1 Tropfen Oel auf 10 bis 20 Gramm Milch nimmt) selbst nach Monaten nicht gerinnt.

Um hier gleich bei der *Milchsäuregährung* stehen zu bleiben, so habe ich nach dieser Richtung hin auch experimentirt und ähnliche Resultate erzielt. 30,0 Gramm Kuhmilch mit 1,0 Gramm 5%iger Senfölemulsion versetzt, waren nach 30 Tagen noch dünnflüssig, rochen nach Senföl, reagirten schwach alkalisch und zeigten mikroskopisch keine Spur von Milchsäurehefe, während eine gleiche Quantität senfölfreie, sonst aber denselben Bedingungen ausgesetzte Kuhmilch schon am 2. Tage geronnen war und sauer roch, am 11. Tage von zahlreichen Bacterien und Pilzfäden durchsetzt und am 30. Tage in ihrem Gefässe ganz eingetrocknet war und faulig roch. Versetzte ich 30,0 Gramm Kuhmilch mit einem Tropfen reinen Senföls,

¹⁾ Journ. de pharm. 1824. Sept.

²⁾ Dr. Schwalbe, Filtration des Caseïns. Centralbl. f. d. mediz. Wissensch. Jahrg. 72.

so war erstere am 11. Tage noch dünnflüssig, enthielt keine Gährungszellen, roch aber ausser nach Senföl schon etwas säuerlich und reagirte deutlich sauer. Am 19. Tage war sie geronnen, enthielt aber noch keine Bakterien, welche letztern sich erst am 30. Tage spärlich im Serum lactis einfanden. Die Milchsäuregährung wird also durch das Senföl verzögert, wenn auch nicht völlig aufgehoben.

Ein Gleiches muss ich auch von der *alkoholischen Gährung* constatiren. So gelang es mir, eine mit 1 Tropfen Senföl versetzte 20%ige Rohrzuckerlösung 11 Tage lang frei von Hefepilzen (*Saccharomyces cerevisiae*) und Bakterien zu halten, während in einer senfölfreien Zuckerlösung beides sich in reicher Anzahl vorfand. Am 19. Tage war aber auch die senföhlaltige Flüssigkeit davon erfüllt. Ferner setzte ich zu 30,0 Gramm mit einer bohnergrossen Quantität Pflaumenmus vermischten und dann filtrirten Wassers 5 Tropfen Senföl und beobachtete in dem klaren Filtrat selbst nach 22 Tagen weder eine Trübung, noch eine Schimmeldecke, noch einen Bodensatz, noch irgend welche morphologischen mikroskopischen Bestandtheile, während eine ganz gleiche, aber senfölfreie Flüssigkeit nach 8 Tagen von einer dünnen Schimmeldecke bedeckt und von einem Bodensatz getrübt war, der mikroskopisch aus *Saccharomyces cerevisiae* bestand.

Auch der *ammoniakalischen Gährung* ist das Senföl feindlich. Wenn man z. B. 40,0 Gramm frischen Urins mit 1,0 Gramm 5%iger Senfölemulsion versetzt, so hält sich derselbe 11 Tage lang ganz klar und ohne Schimmeldecke. Sein Geruch ist der nach Senföl und seine Reaction deutlich sauer. Mikroskopisch zeigt er keine Spur von Fäulnissbakterien. Wie weit Urin sonst nach 11 Tagen in der Zersetzung gediehen ist, und welcher einen ammoniakalischen Geruch er da verbreitet, weiss jeder. Am 15. Tage allerdings war der Senföleurin auch sehr getrübt, enthielt Bakterien und reagirte alkalisch.

Die *faulige Gährung* wird am allerschwächsten vom Senföl gehemmt. Eine filtrirte Hühnereiweisslösung (37,0 Gramm), die mit 3 Tropfen Senföl gemischt war, zeigte am 3. Tage noch keine Bakterien, am 8. Tage sehr ver-

einzelte, am 15. Tage ebenfalls immer nur noch spärliche, am 25. Tage aber massenhafte Bakterien, während in einer gleichen, aber senfölfreien Lösung schon am 3. Tage alles von Bakterien wimmelte. Ferner setzte ich zu 30,0 Gramm Schweineblut 1 Tropfen Senföl. Am 2. Tage waren noch keine Bakterien darin, wohl aber am 5., und am 11. Tage stank das Blut wie verdorbener Mostrich und war ganz voll von Fäulnissbakterien. Den Zustand einer gleichen Quantität zum Vergleich aufgestellten senfölfreien Blutes nach 11 Tagen brauche ich wohl nicht zu beschreiben, da jeder weiss, dass solches schon nach einigen Tagen wie Aas stinkt. — Als merkwürdige Erscheinung will ich hier nicht versäumen zu erwähnen, dass sich in dem Senföblute die Blutkörperchen viel besser conservirt hatten, als in dem senfölfreien Blute, wo sie zu Detritus zerfallen waren.

Bei diesen den Gegenstand durchaus nicht erschöpfenden wenigen Versuchen will ich mich hier nicht auf die verschiedenen Gährungstheorien und auf das Wesen der Gährungshemmungen einlassen, sondern mich einfach mit dem Resultat begnügen, dass eben das Senföl genannten Gährungen bis zu einem gewissen Grade entgegenwirkt.

Resultate.

1. Der *Blutdruck* wird durch kleine Dosen Senföl erhöht, durch grosse herabgesetzt. Diese Druckschwankungen hängen nicht ab von vermehrter resp. verminderter Herzthätigkeit, sondern von einer Reizung resp. Lähmung des *Gefässnervencentrums in der Medulla oblongata*. Curarisirung der Versuchsthiere hat auf die Erscheinungen keinen Einfluss.

2. Der *Puls* wird durch kleine Senföldosen beschleunigt, durch grosse verlangsamt. Der Angriffspunkt des Oeles ist hier weder der Vagus, noch der Sympathicus, noch das Herzfleisch, sondern *die endocardialen Ganglien*,

von denen die musculomotorischen schon durch kleine Dosen, die regulomotorischen hingegen erst durch grosse erregt werden. *Der Puls überdauert* beim Senföltode fast constant *die Respiration* und besteht oft bis in die Todtenstarre hinein fort.

3. Die *Respiration* nimmt nach kleinen Dosen Senföl an Frequenz zu, wird aber durch längere Fortsetzung solcher Dosen unregelmässig und schliesslich, wenn das Blut so von Senföl geschwängert ist, dass man von der Wirkung grosser Dosen sprechen kann, verlangsamt. Hierbei kommt es öfter zu *vorübergehenden Respirationsstillständen mit Inspirationsstellung des Thorax*. Ist schliesslich die *Respiration* erloschen, so gelingt es bisweilen durch künstliche Athmung selbst nach 30 — 45 Minuten noch die spontane wieder wachzurufen. Der Angriffspunkt des Senföls ist hier *das Athemcentrum in der Medulla oblongata*. — Die *Expirationsluft riecht nach Knoblauch*, und scheint sich das Senföl im Blute in Knoblauchöl und eine Cyanverbindung, vielleicht Blausäure, zu zersetzen.

4. Nach jeder Injection von schwachen bis mässig grossen Dosen Senföl ins Gefässsystem treten *Krämpfe* auf, die sich proportional der Dose zu starken tetanischen Anfällen steigern können. Die *Reflexerregbarkeit* ist dabei bedeutend *erhöht*. Dieses *Excitationsstadium* geht nach Ueberladung des Blutes mit Senföl in ein *Depressionsstadium* über: Die Reflexfunction wird herabgesetzt und sinkt schliesslich bis zur *absoluten Reactionslosigkeit*, wobei die *Respiration* noch fortbestehen kann. Die *Reflexerregbarkeit* kann, selbst wenn auch bereits die Athmung aufgehört hatte, sammt letzterer durch künstliche *Respiration wieder wachgerufen werden*. Diese Erscheinungen kommen zu Stande durch Reizung resp. Lähmung des *Reflexcentrums*. — In dem der Wirkung kleiner Dosen entsprechenden *Excitationsstadium* verstärkt das Senföl die Wirkung des *Strychnins*, im *Depressionsstadium* hingegen, wo das Thier unter der Wirkung grosser Dosen steht, wirkt es dem *Strychnin* gegenüber antidotarisch.

5. Die *Temperatur* des thierischen Organismus wird bei allen Applicationsweisen des Senföls *bedeutend herabgesetzt*.

Es beruht dies auf einer *Erregung der Medulla oblongata* durch das Senföl, welches theils indirekt (als Hautreiz) theils direkt (nach seiner Injection resp. Resorption ins Blut) genanntes Nervencentrum reizt. Nicht selten wird der Tod durch zu starke Abkühlung herbeigeführt. Abkühlungspneumonien werden bisweilen beobachtet.

6. Der *Appetit* wird durch länger fortgesetzte Injectionen von Senfölemulsion in den Magen *vermindert*; die Versuchsthiere werden *mager* und nehmen an Gewicht ab.

7. Die *Faeces* werden nur durch *sehr* grosse Dosen *diarrhoisch*, aber *nicht* durch vermehrte *Peristaltik*, die überhaupt *nie* eintritt, sondern durch vermehrte Absonderung der Darmsecrete in Folge des lokalen Senfölreizes auf die Darmwandung.

8. Die *brechenerregende Wirkung* des Senföls beruht nur auf lokaler Reizung der Pharynx- resp. Magenschleimhaut und ist nicht unter die entfernten Wirkungen des Oeles zu rechnen.

9. Eine Beeinflussung der *Genitalsphäre* durch das Senföl ist vielleicht vorhanden, doch noch nicht sicher constatirt.

10. Die *pathologisch-anatomischen Veränderungen* nach der Senfölintoxication sind fast nur Folgen lokaler Reizung des Oeles, finden sich nur an oder in der Nähe der Applicationsstellen und bestehen aus Entzündungen mit ihren mehr weniger hochgradigen Folgen, so im Unterhautzellgewebe, im Magen, im Darne etc. Die Leber ist meist etwas hyperaemisch, doch sonst in ihrem Gewebe nicht verändert, namentlich nicht fettig degenerirt. Die Nieren sind stets intakt. Der Urin hat keinen specifischen Geruch und enthält weder Eiweiss noch Cylinder.

11. Die *Muskelirritabilität* wird selbst durch die stärksten Senföldosen nicht beeinflusst.

12. Bei 1 — 2 Stunden fortgesetzten Injectionen von Senfölemulsion ins Gefässsystem wird *das arterielle Blut* *zuerst kirschroth*, *schliesslich schwarzbraun* gefärbt.

13. *Das Senföl retardirt die Milchsäuregährung, die alkoholische Gährung, die ammoniakalische Gährung und die*

faulige Gährung, selbst wenn man dasselbe nur in minimaler Menge den betreffenden Flüssigkeiten zusetzt. —

Obwohl nun manche der bisweilen recht eclatanten Wirkungen des Senföls den Arzt verleiten möchten, dasselbe einem Patienten innerlich zu verabreichen, so ist dies doch wegen seiner allzu starken lokalen Wirkung entschieden zu widerrathen. Und sollten früher mit Senf und seinen Präparaten faktisch glückliche Resultate bei einzelnen Krankheiten erzielt worden sein, so ist es immer noch die Frage, ob die Diagnose richtig war. Andernfalls wäre es ja allerdings denkbar, dass der Senf in recht kleinen Dosen den Appetit und die Ernährung gehoben und so einen günstigen Einfluss auf den Organismus gehabt habe. In einigen Fällen mag er auch als Analepticum ganz gute Dienste geleistet haben. Wir verfügen jetzt jedoch in allen solchen Fällen über weit bessere und mildere Präparate und wollen somit dem Senföl als internem Medicamente den Abschied geben.

Für den gesunden Organismus aber behauptet der Senf in Form von *Mostrich* seine alte Stellung als vortreffliches Stomachicum mit Recht. Denn erstens regt er durch lokale Reizung im Munde, Magen und Darne die Secretion der Drüsen des Digestionstractus theils direkt, theils per reflexum an. Zweitens befördert er diese Secretion sowie die Secretionen sämtlicher Drüsen durch Erhöhung des arteriellen Blutdrucks. Drittens verleiht er widerlich schmeckenden (z. B. sehr fettigen) Speisen einen kräftigen Geschmack. Viertens endlich verhindert er abnorme Gährungsvorgänge im Magendarmkanal. So befördert der *Mostrich* also die Verdauung in vielfacher Weise. Nur ist vor seinem Missbrauch zu warnen, da er, in bedeutenden Mengen genossen, Appetitlosigkeit und Magenkatarrh herbeiführen kann.

Zum Schluss meiner Arbeit erfülle ich hiermit noch die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Köhler, welcher mir nicht nur sein Laboratorium, sondern auch seine Bibliothek gütigst zur Verfügung stellte, meinen besten Dank abzustatten. Besonders aber fühle ich mich bewogen meinem Freunde Kobert, der mir bei meiner Arbeit mit Rath und That beistand, verbindlichst zu danken.

Vita.

Friedrich Reinhold Henze wurde am 16. Novbr. 1852 in Zöberitz bei Zörbig geboren, wo sein Vater Gutsbesitzer war. Seinen ersten Schulunterricht genoss er in Glebitzsch bei Brehna. Von Michaelis 1864 ab besuchte er die Lateinische Hauptschule zu Halle a. S. Am 14. Dec. 1866 wurde ihm sein theurer Vater nach längern Leiden durch den Tod entrissen. In der Untersecunda verliess Verfasser die Lat. Hauptschule und ging zum Halleschen Stadtgymnasium über, welches er Ostern 1873 mit dem Zeugniss der Reife verliess. Unwohlseins halber wurde er erst Michaelis desselben Jahres in Leipzig als Studiosus medicinae immatriculirt. Ostern 1874 setzte er in Halle seine Studien fort, absolvirte hier am 22. Februar 1876 das Tentamen physicum und kehrte Ostern desselben Jahres nach Leipzig zurück. Michaelis 1876 verliess er abermals Leipzig, um nun in Halle den Rest seiner Studienzeit zu absolviren. Am 31. Juli und 1. August 1878 bestand er das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte Verfasser Vorlesungen, Curse und Kliniken bei folgenden Herren Professoren und Docenten.

In Leipzig: Hankel, His, Wiedemann.

In Halle: Bernstein, Engler, Giebel, Haym, Heintz, Knoblauch, Koehler, Kohlschütter, Kraus; Nasse, A. Volkmann, Welcker.

In Leipzig: Heubner, Leopold, Wagner.

In Halle: Ackermann, Fritsch, Graefe, Kohlschütter, Holländer, Olshausen, Ranke, Schwartz, Seeligmüller, R. Volkmann, Weber.

Allen diesen Herren sagt Verfasser hiermit seinen besten Dank.

Thesen.

I.

Die Ovariectomie mit intraperitonealer Behandlung des Stieles ist jedem andern Operationsverfahren bei Ovarientumoren vorzuziehen.

II.

Das Duboisin verdient entschieden in den ophthalmiatrischen Arzneischatz aufgenommen zu werden.

III.

Der Hebel von Lecluse ist ein ausgezeichnetes Zahninstrument.

Henze, Reinhold

Das ätherische Senfoel Inaug. Diss

Halle 1878

Chem. 10 c#Beibd.2

urn:nbn:de:bvb:12-bsb11370756-7